

EINFLUSS DER HISTAMIN (H_1) - REZEPTOR -
UND / ODER LEUKOTRIENBLOCKADE
AUF KREISLAUF UND ATMUNG IM
ANAPHYLAKTISCHEN SCHOCK BEIM
SENSIBILISIERTEN MEERSCHWEINCHEN IN VIVO

PETRA JORDAN

~~1988~~

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555213_0029

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Blömer
angefertigt unter der Leitung von:
Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. habil. Gert Baumann

vorgelegt über

das Institut für Physiologie, Physiologische Chemie
und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

EINFLUSS DER HISTAMIN (H_1)-REZEPTOR- UND/ODER LEUKOTRIENBLOCKADE
AUF KREISLAUF UND ATMUNG IM ANAPHYLAKTISCHEN SCHOCK
BEIM SENSIBILISIERTEN MEERSCHWEINCHEN IN VIVO

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Petra Jordan aus Neunburg vorm Wald

München 1987

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse
Referent: Prof. Dr. U. Lösch
Korreferent: Prof. Dr. H.-G. Liebich

Tag der Promotion: 26. Februar 1988

Meinen Eltern gewidmet in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. <u>EINLEITUNG</u>	1
B. <u>LITERATURÜBERSICHT</u>	3
1. DEFINITION UND GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK DER ANAPHYLAXIE	3
1.1. Definition	3
1.2. Geschichtlicher Rückblick	7
2. SENSIBILISIERUNG	9
2.1. Experimentelle aktive Sensibilisierung	9
2.2. Experimentelle passive Sensibilisierung	10
2.3. Adjuvantien	10
3. DAS MEERSCHWEINCHEN ALS VERSUCHSTIER	12
4. MEDIATOREN DER ANAPHYLAXIE	13
4.1. Begriffsbestimmung und Bedeutung der Mediatoren	13
4.2. Freisetzung von Mediatoren während der natürlichen Anaphylaxie	16
4.3. Freisetzung von Mediatoren während der experimentellen Anaphylaxie	17

5. HISTAMIN	18
5.1. Histamin als Hauptmediator der Anaphylaxie	18
5.1.1. Geschichtlicher Rückblick	18
5.2. Histamin - Kurzbeschreibung	21
5.2.1. Struktur	21
5.2.2. Synthese	21
5.2.3. Metabolisierung	21
5.3. Vorkommen und Verteilung im Organismus	22
5.3.1. Histamin in den Zellen	22
5.3.2. Histamin im Blut	23
5.3.3. Histamin im Gewebe	24
5.4. Mechanismus der Histaminfreisetzung	25
5.5. Spezifische Histaminliberatoren	27
5.6. Histaminrezeptoren	29
5.7. Histaminrezeptorenverteilung	31
6. WIRKUNG VON HISTAMIN	33
6.1. Wirkung auf die glatte Muskulatur	33
6.2. Wirkung auf die Bronchien	33
6.3. Wirkung auf den Magen	34
6.4. Wirkung auf das Herz- Kreislaufsystem	35
6.4.1. Wirkung auf die Herzfrequenz beim Meerschweinchen	35
6.4.2. Wirkung auf die Herzfrequenz beim Menschen	36

6.4.3. Wirkung auf die Kontraktilität beim Meerschweinchen	37
6.4.4. Wirkung auf die Kontraktilität beim Menschen	39
6.4.5. Wirkung auf die Koronargefäße des Meerschweinchens	40
6.4.6. Wirkung auf die Koronargefäße des Menschen	40
6.4.7. Reizleitungsstörungen	41
6.4.8. Reizbildungsstörungen	42
6.4.9. Erniedrigung des ventrikulären Schwellenpotentials	42
6.4.10. Wirkung auf die Hämodynamik	42
5.6. Wirkung auf das sympathische Nervensystem	44
7. HISTAMINANTAGONISTEN	45
7.1. H ₁ - Rezeptorenblocker	45
8. LEUKOTRIENE	47
8.1. Definition	47
8.2. Identifizierung von SRS-A als Leukotriene	48
8.3. Antikörper - vermittelte Bildung der Leukotriene	50
9. WIRKUNG DER LEUKOTRIENE	52
9.1. Wirkung auf die Lunge	52
9.2. Wirkung auf die Hautgefäße	52

9.3. Wirkung auf das Herz- Kreislaufsystem	53
9.3.1. Wirkung auf die Kontraktilität am anaphylaktischen Meerschweinchenherzen in vitro	53
9.3.2. Wirkung auf den Koronarfluß am anaphylaktischen Meerschweinchenherzen in vitro	54
9.3.3. Wirkung auf die Histaminausschüttung am anaphylaktischen Meerschweinchenherzen in vitro	55
9.4. Wechselwirkung der Leukotriene mit anderen Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels	55
10. LEUKOTRIENANTAGONIST FPL 55712	57
C. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	59
1. ZIELSETZUNG	59
2. MATERIAL UND METHODE	60
2.1. Versuchsanordnung	60
2.2. Versuchstiere	63
2.3. Versuchsvorbereitung	63
2.3.1. Sensibilisierung	63
2.4. Versuchsablauf	64
2.5. Apparate und Meßgeräte	66
2.6. Gemessene Parameter	68
2.7. Meßzeitpunkte	69
2.8. Verwendete Pharmaka	71
2.9. Statistische Berechnungen	72

3. ERGEBNISSE	75
3.1. Versuchsreihe I (Vergleich der kardialen und respiratorischen Parameter)	75
3.2. Versuchsreihe II (H_1 -Rezeptor und/oder Leuko- trienblockade)	78
D. <u>DISKUSSION</u>	107
1. VERSUCHSREIHE I	107
2. VERSUCHSREIHE II	112
3. SCHLUSSFOLGERUNG	117
E. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	118
F. <u>ANHANG</u>	122
G. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	129
<u>DANKSAGUNG</u>	
<u>LEBENS LAUF</u>	



ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	-	Abbildung
F	-	Herzfrequenz
HZV	-	Herzminutenvolumen
i.m.	-	intramuskulär
i.v.	-	intravenös
kg	-	Kilogramm
KG	-	Körpergewicht
LD ₅₀	-	Dosis, bei der 50% der Individuen eines Kollektivs getötet werden
LVdp/dt _{max}	-	maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit
LVEDP	-	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVSP	-	linksventrikulärer systolischer Druck
min	-	Minuten
n	-	Anzahl der Tiere
Pa _{di a}	-	diastolischer Aortendruck
Pa _{s y s}	-	systolischer Aortendruck
PCO ₂	-	CO ₂ - Partialdruck arteriell
pH	-	pH - Wert arteriell
PO ₂	-	Sauerstoffpartialdruck arteriell
SD	-	Standardabweichung
SE	-	Standardfehler
s.c.	-	subkutan
Tab	-	Tabelle
$\bar{x}$	-	Mittelwert

A. EINLEITUNG

Allergische Erkrankungen nach Gebrauch mancher Arzneimittel, nach Genuß gewisser Nahrungsmittel und durch Stoffe unserer Umwelt haben in den letzten Jahren stark zugenommen.

Allergische Reaktionen können sich in allen Organen manifestieren und dies in unterschiedlicher Weise.

Es entstehen insbesondere schwere Schädigungen am Herz- Kreislaufapparat.

Am Tiermodell des Meerschweinchens äußern sie sich als Sinustachykardie, A-V-Block, ventrikuläre Tachykardie und Histaminausschüttung (33).

Die kardialen Störungen werden von einigen Forschern als Folge der Asphyxie aufgrund eines Bronchospasmus interpretiert (8,38).

Andere sehen in ihnen das Ergebnis einer Ischämie durch einen gestörten Koronarkreislauf (123).

Wieder andere hingegen stellen heraus, daß das Herz direktes Manifestationsorgan während der Anaphylaxie ist.

Letzere Berichte ergaben den Anstoß, die Hämodynamik und die Blutgase simultan während der Anaphylaxie zu untersuchen.

Das anaphylaktische, isoliert perfundierte Meerschweinchenherz ist schon lange Gegenstand vieler Arbeiten (53,97).

Bis jetzt liegen in der Literatur jedoch noch keine Veröffentlichungen über die gleichzeitige in vivo Meßung von Herzfrequenz, linksventrikulärem systolischen Druck, myokardialer Kontraktilität, systolischem und diastolischem

Aortendruck, Herzzeitvolumen, EKG - Veränderungen und Blutgasen vor.

Aufgabe dieser Untersuchung soll es sein, zu prüfen, ob das Herz direktes Zielorgan der Anaphylaxie ist.

Ferner ist die Auswirkung einer Histamin (H_1)-Rezeptor- und/oder Leukotrienblockade auf das Herz- Kreislaufsystem von sensibilisierten Meerschweinchen Gegenstand dieser Arbeit.

B. LITERATURÜBERSICHT

1. DEFINITION UND GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK DER ANAPHYLAXIE

1.1. Definition

Die Anaphylaxie gehört zum Komplex der Überempfindlichkeitsreaktionen des Organismus, die auch als Allergien bezeichnet werden.

Unter Allergie (158) versteht man eine im Rahmen von Immunvorgängen erworbene, spezifische Hypersensibilität des Körpers, die Krankheitserscheinungen zur Folge hat. Sie ist charakterisiert durch die Bildung von Antikörpern bzw. Immunzellen, die im Gegensatz zum phylaktogenen Immunphänomen gegen Allergene, normalerweise benigne, harmlose, körperfremde Stoffe, gerichtet sind, die für sich allein nicht befähigt sind, krankhafte Veränderungen im Organismus hervorzurufen.

Erst durch die spezifische Bindung zwischen Allergen und Antikörper bzw. Immunzelle werden Mechanismen ausgelöst, die zum klinischen Bild der Allergie führen.

In der Regel wird der Erstkontakt des Körpers mit dem Allergen durch die Bildung von Antikörpern oder Immunzellen beantwortet, der Körper wird sensibilisiert. Nach Ablauf der Sensibilisierungsperiode d.h. wenn genügend Antikörper bzw. Immunzellen vorhanden sind, veranlaßt eine erneute Antigenzufuhr den Ausbruch der allergischen Erkrankung.

Der Auslösemechanismus ist von der Spezifität des Allergens abhängig, während die Symptomatik der Erkrankung vom Allergen unabhängig ist.

Nach Art der beteiligten Immunprodukte läßt sich die Allergie in zwei Haupttypen einteilen:

1. in den Typ der sofortreagierenden, humoralen Allergie (immediate type hypersensitivity- ITH) mit Beteiligung von Antikörpern und
2. in den Typ der spätreagierenden, zellulären Allergie (delayed type hypersensitivity - DTH) mit Beteiligung von Immunzellen.

Beim Typ der sofortreagierenden Allergie unterscheidet man je nach Antikörperklasse bzw. entstehenden Immunkomplex drei Reaktionstypen, denen eine Sensibilisierungsperiode von 8 bis 10 Tagen und eine kurze Latenz zwischen erneuter Antigenzufuhr und Auftreten der klinischen Symptome gemeinsam ist.

Die Zuordnung zum Typ I bzw. anaphylaktischen Typ, zum Typ II bzw. zytotoxischen Typ, zum Typ III bzw. Arthrustyp erfolgt aufgrund der auftretenden Immunglobuline, der Zusammensetzung der Immunkomplexe sowie einer Reihe weiterer Faktoren wie Applikationsart des Antigens bei primärem und sekundärem Kontakt, Intensität und Dauer der Antikörperbildung, Art und Umfang der Mediatoren sowie genetischer, individueller und artspezifischer Disposition und Umwelteinflüsse.

Beim anaphylaktischen Typ entstehen IgE-Antikörper, die an Mastzellen gebunden sind. Beim zytotoxischen und Arthus-Typ bildet sich dagegen ein Gemisch aus IgG - und IgM-Antikörpern.

Der Ablauf der sofort reagierenden Allergien läßt sich in drei Phasen aufteilen. In der Phase I, die antigenspezifisch ist, kommt es zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen, wodurch die sog. Mediatoren (Histamin, Serotonin usw.) freigesetzt werden und meistens auch Komplement aktiviert wird. Durch diese Aktivierung von biochemischen Reaktionen wird die Phase II eingeleitet. Diese ist unspezifisch, aber biochemisch faßbar. In ihr laufen all jene Reaktionen ab, die zur Ausbildung klinischer Symptome der Phase III führen.

Die morphologische und funktionelle Schädigung der III. Phase sind Steigerung der Kapillarpermeabilität, Vasodilatation, Kontraktion der glatten Muskulatur, Verlängerung der Gerinnungszeit, Leukozytenemigration, Stimulierung der Schmerzfasern.

Zusammenfassend ließe sich nach Mayr (158) die Anaphylaxie als eine der drei Unterarten der Allergie vom Soforttyp definieren, für die das Zusammentreffen von mastzellständigen IgE-Antikörpern mit dem Allergen kennzeichnend ist.

Es gibt aber Beweise dafür, daß die reaginen bzw. anaphylaktischen Antikörper nicht auf die IgE-Klasse beschränkt sind (167).

Sehr geringe Mengen IgG-Antikörper wurden in diesem Zusammenhang auf der Oberfläche menschlicher basophiler Leukozyten gefunden (84).

In diesem Sinne ist für Kelly und Patterson (96) Anaphylaxie eine allergische Reaktion, die durch drei Faktoren charakterisiert ist:

1. Die Interaktion zwischen Antigen und Antikörper
2. Die Ausschüttung pharmakologisch aktiver Mediatoren
3. Die Reaktion des Organismus auf diese Mediatoren.

Letztere Reaktion ist verbunden mit dem Auftreten systemischer Krankheitssymptome, die sich einzeln oder in Kombination auf den Respirationstrakt, das Herz- Kreislaufsystem, das Auge, die Haut, und/oder den Gastrointestinaltrakt erstrecken.

Von den anaphylaktischen Reaktionen lassen sich anaphylaktoide Reaktionen abgrenzen.

Es handelt sich dabei um alle nicht durch Antikörper vermittelte, sondern durch endogene Substanzen z.B. das Komplement oder durch die Histaminliberatoren hervorgerufene Erscheinungen. Die klinischen Symptome unterscheiden sich von denen der anaphylaktischen Reaktionen nicht (147).

1.2. Geschichtlicher Rückblick

1894 berichtet Flexner (55), daß Hunde, die mit einem Proteingemisch immunisiert wurden, nach erneutem Kontakt mit dem Antigen plötzlich sterben.

Dieses Phänomen wird von Portier und Richet (146) acht Jahre später bestätigt. Sie bezeichnen es im Gegensatz zur Infektionsimmunität als Anaphylaxie, von "phylaxis" griech. Schutz.

1920 definiert Dale (41) Anaphylaxie als eine hyperakute systemische Antwort auf die Bindung von Antigen mit zellassoziierten Antikörpern. Eine solche Bindung stimuliere die antikörpertragende Zelle, Autotoxine freizusetzen, von denen Dale eines als Histamin bezeichnet (39).

Diese "Zelltheorie" erklärte aber nicht die anaphylaktoiden Reaktionen: Serum wird anaphylatoxisch nach Zusammentreffen mit Antigen-Antikörper-Komplexen (131).

Zur gleichen Zeit nahm Friedberger (64) an, daß ein solcher Kontakt die Produktion von Anaphylatoxin hervorrufe, eine Flüßigphase, die anaphylaktoiden Reaktionen in nichtimmunisierten Tieren bewirken könne.

Schließlich behaupteten neuere Untersuchungen, daß der Auslöser für eine allergische Reaktion die Antigen-Antikörper-Komplexbildung sei (67).

Anaphylatoxin und Antigen-Antikörper-Komplexbildung als Induktion für eine Überempfindlichkeitsreaktion unterstützen die "Humoraltheorie" der Allergie.

Heute wissen wir, daß sowohl zelluläre, als auch humorale Mechanismen getrennt und in Kombination zum allergischen Geschehen beitragen (158).

2. SENSIBILISIERUNG

2.1. Experimentelle aktive Sensibilisierung

Ovary und Parish (138,140) identifizieren die Antikörper nach aktiver Sensibilisierung der Meerschweinchen auf den Mastzellen der Haut als IgE, IgG1a und IgG1b. Sie stellen fest, daß sich unabhängig von der angewandten Sensibilisierungstechnik ein Gemisch aus IgE und IgG Antikörpern bildet.

Zum Nachweis der entstandenen Antikörper verwendeten sie den homologen passiven kutanen Allergietest nach der Methode nach Watanabe und Ovary (182).

Eine reine IgE-Antikörper vermittelte Anaphylaxie beim Meerschweinchen durch aktive Sensibilisierung ist nach Fügner (66) schwer durchführbar. Auch heute noch sind IgE-Antikörper bei dieser Tierspezies nur durch den passiven kutanen Allergietest nachweisbar (66).

Per Andersson konnte mittels des passiven kutanen Allergietests aufzeigen, daß sich bei niedriger Dosierung von Ovalbumin (1 bis 10 µg) als Antigen, zusammen mit Al(OH)₃ als Adjuvans, IgE und IgG1-Antikörper entwickeln. Bei höherer Dosierung von Ovalbumin entstehen dagegen nur IgG1-Antikörper, insbesondere, wenn komplettes Freund'sches Adjuvans angewandt wird (4).

2.2. Experimentelle passive Sensibilisierung

Neben der aktiven besteht die Möglichkeit der passiven Sensibilisierung mit Hilfe von homologen oder heterologen Antiseren. Die anaphylaktischen Antikörper werden auf unvorbehandelte Tiere übertragen. Sie können i.v. oder s.c. appliziert werden (42).

2.3. Adjuvantien

Adjuvantien rufen in Kombination mit Antigenen einen verstärkten, schnelleren und länger anhaltenden Sensibilisierungsgrad hervor. Durch Wechselwirkung zwischen Antigen und Makrophagen wird die Antikörpersynthese gefördert.

Dieser stimulierende Effekt wird begünstigt durch langsamere Resorption des Antigens von der Injektionsstelle und die längere Verweildauer im regionalen Lymphknoten.

Bereits 1942 stellten Freund und McDermott fest, daß Wasser in Öl-Emulsionen die wirksamsten Adjuvantien sind (63). Öl in Wasser-Emulsionen zeigen dagegen nur eine schwache Aktivität (79).

Das in der Dispersionsphase gelöste Antigen führt zu einer hohen und langanhaltenden Antikörperproduktion (81, 172).

Einfache Wasser in Öl-Emulsionen werden als inkomplette Freund'sche Adjuvantien, falls hitzeabgetötete Mykobakterien tuberculosis in der Ölphase inkorporiert sind, als komplette Freund'sche Adjuvantien bezeichnet.

Letztere sind sehr potent und erzeugen gerade beim Meerschweinchen eine ungewöhnlich hohe Produktion einiger Immunglobulintypen (186).

Herbert (80) empfiehlt 1mg komplettes Freund's Adjuvans pro Meerschweinchen zu ihrer Sensibilisierung im Rahmen experimenteller Anaphylaxie.

Die subkutane Applikation ist grundsätzlich möglich, allerdings besteht beim kompletten Freund'schen Adjuvants die Gefahr der Abszeßbildung (80).

3. DAS MEERSCHWEINCHEN ALS VERSUCHSTIER

Bereits 1904 sah Smith (166), daß das Meerschweinchen ein sehr geeignetes Versuchstier für die Aufklärung der immunologischen und pharmakologischen Gesichtspunkte der Anaphylaxie ist.

Auch Dale (40), der die frühesten und die entscheidendsten Beiträge für die experimentelle Anaphylaxie leistete, arbeitete bereits mit Meerschweinchen.

Die Popularität für diese Tierart liegt in der guten Antikörperbildung und der hohen Empfänglichkeit und Empfindlichkeit für anaphylaktische Reaktionen begründet.

Eine weitere Ursache für seine bevorzugte Verwendung ist das Vorkommen und die Verteilung der Rezeptoren des Hauptmediators der Anaphylaxie am kardiovaskulären System. Das Meerschweinchen ist bislang die einzige Spezies, bei der wie beim Mensch Histamin (H_2)-Rezeptoren am Herzen nachzuweisen sind.

Damit ist die Histaminwirkung am Herz- Kreislaufapparat bei Mensch und Meerschweinchen sehr ähnlich (85,105,106).

Das Meerschweinchen ist in dieser Hinsicht die bestuntersuchte Spezies.

4. MEDIATOREN DER ANAPHYLAXIE

4.1. Begriffsbestimmung und Bedeutung der Mediatoren

Dale (40) erkannte im Anfang dieses Jahrhunderts, daß nach Auslösung einer Anaphylaxie beim Meerschweinchen die Art und Intensität der Reaktion des Erfolgsorgans weder vom direkten Einfluß des Antigens, noch von dem des Antikörpers abhängig ist, sondern für das Auftreten und die Schwere der Krankheitssymptome pharmakologisch aktive Substanzen verantwortlich gemacht werden können, die ihrerseits aus anderen Zellen ausgeschüttet werden. Diese pharmakologisch aktiven Substanzen (61) werden als Mediatoren bezeichnet. Sie sind definiert als Wirkstoffe, die bei der anaphylaktischen Reaktion aus dem Gewebe freigesetzt werden oder im Blut oder Gewebe aus Vorläufern neu gebildet werden. Für einige Mediatoren sind auch physiologische Wirkungen bekannt. Zum Beispiel die Aktivierung der Salzsäureproduktion in der Magenschleimhaut durch Histamin. 5-Hydroxytryptamin hat eine Transmitterfunktion im ZNS.

Die chemische Struktur der niedermolekularen Mediatoren ist sehr unterschiedlich. Während sie größtenteils aus dem Gewebe stammen, wird Bradykinin aus Bestandteilen des Blutplasmas gebildet. Auch für Polypeptide und Eiweißstoffe ist in zahlreichen Fällen eine Mediatorfunktion nachgewiesen worden. Manchmal können sie für die Freisetzung niedermolekularer Mediatoren, wie zum Beispiel für die Anaphylatoxine, mitverantwortlich sein.

Auch die hochmolekularen Stoffe stammen teilweise aus dem Gewebe, teilweise - wie die Komplementabkömmlinge - aus dem Blutplasma.

Am Orte der Freisetzung oder Bildung treten die Mediatoren in besonders hoher Konzentration auf und entfalten dort, falls entsprechende Rezeptoren vorhanden sind, ihre höchste Wirksamkeit. Sie können aber auch ins Blut diffundieren und fern vom Ort ihrer Freisetzung wirksam werden. Dies geschieht dann, wenn der rasche Abbau nicht ausreicht, eine überregionale, systemische Wirkung zu erzeugen.

Ein Stoff gilt als Mediator für ein Krankheitssymptom, wenn:

1. dieses Symptom durch den Mediator ausgelöst werden kann,
2. die Freisetzung bzw. Bildung wirksamer Mengen dieses Mediators während der Erkrankung nachweisbar ist,
3. ein Antagonist des Mediators das Krankheitssymptom abschwächt oder zum Verschwinden bringt.

Trotz dieser eindeutigen Kriterien ist es schwierig, die Bedeutung eines einzelnen Mediators für ein Krankheitssymptom festzulegen. Dafür gibt es mehrere Gründe:

1. Bei allergischen Prozessen treten mehrere Mediatoren mit ähnlichem Wirkungsspektrum nebeneinander auf.
2. Zwischen den Mediatoren gibt es Interaktionen, die zur Verstärkung, Modulation oder Antagonisierung ihrer Wirkung führen.

Ein konkretes Beispiel hierfür mit klinischer Relevanz ist die gleichzeitige Freisetzung des bronchospasmolytisch wirkenden Arachidonsäurederivats Prostaglandin E₂ und bronchokonstriktorisch wirkender Mediatoren. Schaltet man durch Indomethacin die Prostaglandinsynthese aus, so entfällt nicht nur ein endogener spasmolytischer Faktor, sondern es wird auch der Arachidonsäurestoffwechsel in die Richtung vermehrter Synthese bronchokonstriktorischer Leukotriene abgelenkt (45). Dieses Phänomen wird als Analgetikerasthma bezeichnet.

4.2. Freisetzung von Mediatoren während der natürlichen Anaphylaxie

Nach spezifischem Allergenkontakt werden bei Patienten mit allergischer Veranlagung aus Lunge und Nasenschleimhaut folgende pharmakologisch aktive Substanzen ausgeschüttet: Histamin, SRS-A, ECF-A und PAF (19,91,161).

Orange et al. (134) und Kay und Austen (93) stellten die Freisetzung derselben Mediatoren aus menschlichen Lungenstreifen nach passiver Sensibilisierung mit IgE-Antikörpern fest.

Weeks (183) wies nach, daß während der akuten allergischen Reaktion zusätzlich noch Prostaglandine und Bradykinin auftreten. Im Gegensatz zum Histamin werden Prostaglandine als sekundäre Mediatoren angesehen, da sie aus Membranen leicht gebildet werden können.

Bradykinin entsteht direkt aus dem Plasma (35).

Zusätzlich zu ihrer direkten Wirkung auf die Erfolgsgewebe können Prostaglandine und Bradykinin durch ihren Einfluß auf die Konzentration der cyclischen Nucleotide in Lungenfragmenten die Bildung und/oder die Reaktion der primären Mediatoren manipulieren (173).

4.3. Freisetzung von Mediatoren während der experimentellen Anaphylaxie

Die Ausschüttung von Histamin, SRS-A, Serotonin und Bradykinin ist auch im Verlauf der experimentellen Anaphylaxie beim Meerschweinchen in vitro und in vivo nachgewiesen worden (10). Gietz (68) konnte eine drastische Erhöhung des Blutplasma-histaminspiegels bei verschiedenen Schockformen des Meerschweinchens aufzeigen und Brocklehurst und Lahiri (25) die Bildung von Bradykinin während experimenteller Anaphylaxie (25).

Die Ausschüttung von SRS-A aus Lunge (26), Uterus (26), Darm (113), Herz (95) in vitro und aus Blutgefäßen (26) am sensibilisierten Meerschweinchen wird von verschiedenen Autoren bestätigt.

Aus dem isolierten anaphylaktischen Meerschweinchenherzen wird nach Levi et al. (103) aus der Reihe der Leukotriene nur LTC₄ freigesetzt. Den Nachweis führte er mit HPLC und Bioassay. Dies bestätigten auch Aehringhaus et al. (2), auch wenn mittels Radioimmunoassay die Menge an LTC₄ etwas erhöht ist.

5. HISTAMIN

5.1. Histamin, der Hauptmediator der Anaphylaxie

5.1.1. Geschichtlicher Rückblick

Histamin und Anaphylaxie sind eng miteinander verbunden, denn kein anderer Mediator kann ein so ähnliches Krankheitsbild hervorrufen, wie es auch während der Anaphylaxie entsteht. Je mehr man sich jedoch mit der Komplexität der Anaphylaxie befaßte, um so deutlicher wurde, daß durch Histamin nicht alle für die Anaphylaxie typischen klinischen Symptome erklärt werden konnten.

1941 erkannten Dragstedt und Gebauer-Fuelnegg (48), daß viele andere endogene Faktoren eine Rolle spielen und er definierte die Anaphylaxie als ein Phänomen der "Autointoxikation durch physiologisch aktive Substanzen."

Trotzdem ist Histamin bis heute noch der wichtigste Mediator der Anaphylaxie, insbesondere beim Meerschweinchen.

Die entscheidende Rolle des Histamins in der Anaphylaxie wurde durch die bahnbrechenden Experimente von Dale und Laidlow (39) aufgezeigt. Sie beschrieben die Wirkung von β -imidazolyl-ethylamin. "It may be noted that the symptoms and post-mortem examination in the guinea-pig correspond in a suggestive manner with those described by several workers as the effect of poisoning in the animal by Witte's peptone, or by serum or other protein in the sensitized guinea-pig (anaphylactic shock)."

Die Analogie zwischen der Symptomatik der Anaphylaxie und exogener Histaminapplikation schufen für viele Jahre die solide Basis der "Histamintheorie der Anaphylaxie".

1911 deuteten Schulz und Jordan (163) an, daß die Todesursache der Anaphylaxie beim Meerschweinchen durch eine akute Konstriktion des Bronchialbaums hervorgerufen wird, die dann zur Immobilisierung der Lunge bei Inspiration führt. Dale und Laidlow (39) zeigten, daß dies durch eine entsprechende Gabe von Histamin in unvorbehandelte Meerschweinchen reproduziert werden kann.

1920 sah Dale (41) wiederum, daß in isoliert perfundierten Lungenstreifen Histamin eine Immobilisierung verursacht, die in allen Einzelheiten mit den Wirkungen nach Antigenapplikation vergleichbar ist.

Auch die Symptome der Anaphylaxie am isolierten Meerschweinchendarm (162) und am Uterus (40) in vitro derselben Tierespezies konnten durch exogene Gabe von Histamin ins Organbad reproduziert werden.

Die "Histamintheorie" wird auch als "Zelltheorie" bezeichnet. Die Vertreter dieser Meinungsrichtung glaubten, Histamin stamme aus Speichern von sensibilisierten Zellen, die mit dem Antigen reagieren. Da diese Zellen frei von Blut und Plasma seien, aber für die anaphylaktische Reaktion verantwortlich sind, wurde jede Beteiligung humoraler Prinzipien wie "apotoxin" (155) oder "anaphylatoxin" (65) ausgeschlossen.

Der erste Beweis, daß Histamin tatsächlich von Zellen unter Schockbedingungen ausgeschüttet wird, erschien in der Literatur erst in den frühen dreißiger Jahren (48).

Damit kann die Geschichte der Rolle des Histamins in der Anaphylaxie in drei Phasen eingeteilt werden:

1. Von seiner Entdeckung um 1907 bis zum ersten Beweis seiner Ausschüttung aus sensibilisierten Zellen nach Antigenkontakt im Jahre 1932. Dieser Zeitraum wird auch als "Phase der Analogie" bezeichnet.
2. Von 1932 an bis zum Erscheinen des ersten potenten synthetischen Antihistamins 1937-39 (21,168). Dadurch konnte die die Testung dieses Mediators auf eine solide pharmakologische Basis gestellt werden.
3. Die moderne Phase, in der die Grenzen der "Histamintheorie" offenkundig wurde. Zum einen durch die Aufklärung der Wirkungsweise von Anaphylatoxin, die erst mit der Verfügbarkeit eines hochspezifischen Antagonisten möglich war (76). Zum anderen durch die Entdeckung anderer Mediatoren der Anaphylaxie z.B. 5-HT, SRS-A, Bradykinin.
Gleichzeitig wurde die Lokalisation von Histamin in den Granula der Mastzellen erkannt (128,156).

5.2. Histamin-Kurzbeschreibung

5.2.1. Struktur

Histamin (4(2-aminoäthyl)-imidazol) gehört seiner chemischen Struktur nach zur Gruppe der biogenen Amine (116).

Es ist eine kleinmolekulare, in Wasser, Alkohol und heißem Chloroform gut lösliche Base, die mit zahlreichen Alkaloid-fällungsmitteln schwerlösliche Komplexsalze bildet (149).

5.2.2. Synthese

Die Bildung des Histamins erfolgt durch Decarboxylierung des L(+)-Histidins (L-2-amino-3-(4-imidazol)-propionsäure).

Das verantwortliche Enzym ist die spezifische Histidin-decarboxylase. Sie kommt in den Gewebsmastzellen, basophilen Granulozyten und Endothelzellen vor (127).

Die Histidindecaboxylase hat ein niedriges pH-Optimum, eine kleine Michaeliskonstante und als Coenzym Pyridoxal-5"-phosphat.

5.2.3. Metabolisierung

Der Abbau des Histamin wird durch die Diaminoxidase (Histaminase) und die Histaminmethyltransferase (S-Adenosylmethionin-histamin-N-methyl-transferase) katalysiert.

Die Inaktivierung von Histamin erfolgt durch oxidative Desaminierung der Seitenkette bzw. durch Methylierung in Stellung 1 des Imidazolkerns.

Die Speicherung von Histamin im Gewebe kann als Sonderfall der biologischen Inaktivierung betrachtet werden (116).

5.3. Histamin-zelluläres Vorkommen und Verteilung im Organismus

5.3.1. Histamin in den Zellen

Histamin wird hauptsächlich in den stark basophilen, metachromatischen Granula der Gewebsmastzellen, den basophilen Granulozyten, zu einem geringen Teil in den Thrombozyten und in den Histaminozyten (=Nichtmastzellenhistaminspeicher) gespeichert (116).

Der Histamingehalt der basophilen Granulozyten ist ca. 20 mal niedriger als der der Gewebsmastzellen.

Zwischen der Menge an Histamin und Mastzellen im Herzen des Meerschweinchens gibt es einen direkten Zusammenhang. Der rechte Vorhof enthält den höchsten Gehalt an Histamin und Mastzellen (69).

Aus Gründen der Präparationstechnik ist die Peritonealmastzelle der Ratte besonders gut untersucht.

Nach Uvnäs et al. (179) bestehen die Granula der Gewebsmastzellen

aus:	-Protein	60%
	-Heparin	30%
	-Histamin	10%
	-5-HT	<0.3%
	-Phospholipide	1-2%
	-ATP	0.2%

Die Base Histamin wird in ionaler Bindung mit Heparin und einem basischen Protein gespeichert. Aus dieser Ionenbindung wird es bei Degranulation der Mastzellen freigesetzt.

Nichtmastzellhistaminspeicher sind folgende gewebsspezifische Histaminspeicher (115,118).

- Histaminozyten des Magendarmtraktes
- APUD-Zellen (=Amine Precursor Uptake and Decarboxylation-Zellen)
- Insel.-und Hypophysenvorderlappenzellen
- Nervenendigungen des ZNS

5.3.2. Histamin im Blut

Aufgrund des Histamingehalts von basophilen Leukozyten und Thrombozyten ist der Histamingehalt im Blut wesentlich höher als im Blutplasma.

Jedoch nur das Histamin im Plasma ist frei verfügbar.

Vollblutspiegel:

Plasma:

2ug/ml	(71)	Mensch	(72)	0.3-1.0ng/ml
20ug/ml	(120)	Hund	(120)	0.1ng/ml
25-30ug/ml	(82)	Kaninchen	(82)	0.3-1.0ng/ml

Beim Menschen wurden Arrhythmien am Herzen bei Histaminplasmakonzentrationen größer als 1ng/ml festgestellt.

Diese waren aber nicht lebensbedrohlich. Kammerflimmer tritt erst auf, wenn Histamin eine Konzentration von mehr als 12ng/ml erreicht hat (14).

5.3.3. Histamin im Gewebe

Der Histamingehalt ist im gleichen Organ von Tierart zu Tierart und bei gleicher Tierart von Organ zu Organ sehr verschieden und zeigt auch interindividuelle Unterschiede (118).

Von Tethewie (174) wurde der Histamingehalt der Lunge beim Meerschweinchen in Abhängigkeit vom Alter untersucht. Demnach enthält die fetale Lunge nahezu überhaupt kein Histamin, zum Zeitpunkt der Geburt ist der Gehalt am höchsten, mit 8 Wochen am niedrigsten, dann steigt er langsam wieder an.

Histamin kommt auch in bestimmten Regionen des Stammhirns, vor allem im Hypothalamus, vor.

Es findet sich dort auch außerhalb der Mastzellen in einer Konzentration 1ug pro g Frischgewebe.

Der Histamingehalt im Meerschweinchenherzen (69) ist ungleichmäßig verteilt. Er ist im rechten Vorhof am höchsten, im linken Ventrikel und im Septum am niedrigsten. Die Unterschiede in der Histaminmenge zwischen dem rechten und linken Vorhof, den Vor-

höfen und Ventrikeln, dem rechten und linken Ventrikel sind statistisch signifikant.

Der durchschnittliche Histamingehalt des Herzens, berechnet durch Aufsummierung der Gehalte der Einzelteile, ist $6.7 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht.

Es ändert sich weder der Gehalt noch die Verteilung an Histamin, wenn die Tiere sensibilisiert werden (69).

Ober die Verteilung von Histamin in den Nichtmastzellspeichern gibt es nur bei der Maus Untersuchungen. Sie wurden mit Hilfe der Flüssigkeitschromatographie durchgeführt.

Dazu wurden Mäuse verwendet, die aufgrund eines genetischen Defekts keine Mastzellen besitzen. Der Gesamtgehalt an Histamin der zu untersuchenden Gruppe ist 5-10 % niedriger als zur Kontrolle. Der Unterschied in Leber, Niere, Milz war 8-15 %, in ZNS und Magen 34-45 %. In Herz, Lunge und Haut ergaben sich keine Änderungen (7).

5.4. Mechanismus der Histaminfreisetzung

Histamin kann aus den Mastzellen auf immunologischem Weg oder nicht immunologisch durch Histaminliberatoren freigesetzt werden (47,88,94).

Die Histaminliberatoren werden in spezifische (nicht - zytotoxische) und unspezifische (zytotoxische) eingeteilt.

Unspezifische Histaminliberatoren wie z.B. Octylamin und Decylamin oder Triton X-100 führen in relativ hoher Konzentration zu

einer weitgehenden Zerstörung der Zellmembran und daher zum Austritt nicht nur von Histamin, sondern auch von zytoplasmatischen Bestandteilen z.B. Kalium oder Laktatdehydrogenase. Ihre Wirkung ist nicht an eine intakte Zellstruktur oder an einen intakten Zellstoffwechsel gebunden (44,143).

Die Histaminfreisetzung durch Antigen-Antikörper-Reaktion erfolgt nach dem gleichen Mechanismus wie durch spezifische Histaminliberatoren. Es werden dabei biochemische Mechanismen in Gang gesetzt, die schließlich zur Degranulation von Mastzellen ohne Zytolyse führen. Voraussetzung für diesen Vorgang ist die Anwesenheit von Calcium und die Verfügbarkeit von zelleigener Energie (47,88).

Die beiden wesentlichen Schritte sind dabei nach Patkar und Diamant (143) die Aktivierung eines mastzellständigen Enzyms und die Calciummobilisierung aus der Zellmembran oder dem Extrazellulärraum ins Zytosol. Die perigranuläre Membran lagert sich an die Plasmamembran an und die Granula werden freigesetzt. Durch Ionenaustausch wird das Histamin aus den Granula gelöst (179).

Dies erklärt die Hemmbarkeit durch Enzyminhibitoren, die physikalischen Einflüsse und die Abhängigkeit vom Ionenmilieu (94).

5.5. Spezifische Histaminliberatoren

Bei den spezifischen Histaminliberatoren unterscheidet man niedermolekulare, meist basische Verbindungen, und makromolekulare Substanzen.

Nach Pearce (145) zeigen beide hohe Artspezifität.

Ihre Wirksamkeit ist abhängig davon, ob sie in vitro oder in vivo angewendet werden.

1. Niedermolekulare Substanzen:

a. Compound 48/80:

Diese Verbindung ist ein synthetisches Polyamin aus p-methoxy-N-methyl-phenethylamin und Formaldehyd.

Sie ist der gebräuchlichste und bestuntersuchte Histaminliberator.

Parenterale Anwendung verursacht starke bis fatal anaphylaktoide Reaktionen bei Ratte, Hund und Katze, während es bei Kaninchen, Maus, Meerschweinchen und Mensch eine vernachlässigbare Wirkung hat (145).

b. Peptide 401 (MCD Peptid) = Mast cell degranulating peptide aus Bienenvenom:

In seiner Wirkung ist es dem Compound 48/80 sehr ähnlich. Es zeigt systemischen Effekt bei der Ratte, ist aber bei Kaninchen, Maus und Meerschweinchen kaum wirksam (6).

c. Anaphylatoxine (C3a und C5a):

Die klassischen Anaphylatoxine wurden als Fragment der Komplemente C3a und C5a identifiziert (83).

Parenterale Applikation verursachen beim Meerschweinchen Schocksymptome, die denen während der Anaphylaxie gleich sind (64).

Auch an Mesenterialmastzellen in vitro gelten sie bei dieser Tierspezies als wirksame Histaminliberatoren.

2. Makromolekulare Substanzen

a. Polyvinylpyrrolidon (PVP):

Seine sehr starke Wirkung ist ausschließlich auf den Hund beschränkt (145).

b. Dextran:

Eine Wirkung ist nur bei der Ratte feststellbar (145).

5.6. Histaminrezeptoren

Für die Wirkung von Histamin lassen sich zwei Rezeptoren zuordnen. Als erster trafen diese Annahme Folkow et al. (60) im Jahre 1948. Zur selben Zeit definierte Ahlquist übrigens die beiden Adrenorezeptoren.

Folkow et al. fanden, daß bei Hunden und Katzen die vasodilatatorischen Effekte durch geringe Histamindosen mit Benadryl (=Diphenhydramin) reduziert werden können. Jedoch gelang es ihnen nicht, die Wirkung höherer Histamindosen mit Benadryl zu antagonisieren.

Historisch betrachtet, lieferten diese Experimente den Beweis, daß zwei Histaminrezeptoren vorhanden sind.

Schließlich wurden sie auch von Ash und Schild (5) postuliert, nachdem sich die Freisetzung adrenerger Transmitter als Ursache für die Histaminwirkung am Herzen ausschließen ließ und sich auch an anderen Organen keine Hemmbarkeit der Histamin-effekte durch die klassischen Antihistaminika fand. Ash und Schild bezeichneten die gegenüber den klassischen Histaminantagonisten empfindlichen Rezeptoren an Bronchien und Ileum als H_1 -Rezeptoren, während sie die übrigen Rezeptoren an Uterus, Magenschleimhaut und Herz einem anderen Rezeptortyp zuordneten.

Diese Einteilung wurde bestätigt, als es Black et al. (17) gelang, mit Burimamid und Metamid neuartige Antihistaminika zu synthetisieren, welche die gegenüber den klassischen Antihistaminika unempfindlichen Rezeptoren blockieren konnten.

So wurde dieser Rezeptortyp mit dem Symbol H_2 versehen.

Die Bindung von Histamin am H_2 -Rezeptor zieht einen intrazellulären Anstieg von cAMP nach sich. cAMP dient als intrazellulärer Messenger.

Im Gegensatz dazu ist die Reaktion von Histamin mit einem H_1 -Rezeptor nicht mit einer Erhöhung von cAMP verbunden (151).

5.7. Histaminrezeptorverteilung

H₁- und H₂-Rezeptoren sind im Gesamtorganismus weit verbreitet und zeigen speziesspezifische Unterschiede.

H₁-Rezeptoren finden sich hauptsächlich im Respirationstrakt, Darm und ZNS.

DIFFERENZIERUNG VON HISTAMINWIRKUNG AN H₁/H₂-REZEPTOREN

Histaminwirkung blockierbar durch (61):

H₁-Rezeptorenblocker

Darmkontraktion

Uteruskontraktion
(Meerschweinchen)

Brochialkonstriktion

Lebervenenensperre

Endothelkontraktion
(Permeabilitätserhöhung)

Adrenalinausschüttung(+)

Sedation

H₂-Rezeptorenblocker

Uterusrelaxation
(Ratte)

Magensaftsekretion

Brochialdilatation
(Schaf)

Adrenalinausschüttung(-)

Trachealrelaxation (Ktz.)

PARAMETER	WIRKUNG	SPEZIES	REZEPTOR
HERZFREQUENZ	Erhöhung	Meerschweinchen	H ₂
	Erhöhung	Mensch	H ₂
	Erhöhung	Kaninchen	H ₂
	Erhöhung	Katze	H ₂
	Erhöhung	Hund, Ratte, Affe	?
KONTRAKTILITÄT DES HERZENS	Erhöhung	Meerschweinchen	H ₂
	Abnahme	Meerschweinchen	H ₁
	Erhöhung	Mensch	H ₂
	Erhöhung	Kaninchen, Katze, Hund, Affe	?
KORONARFLUSS	Erhöhung	Meerschweinchen	H ₁ und H ₂
	Erniedrigung	Meerschweinchen	H ₁ ?
AV-ÖBERLEITUNGS- ZEIT	Erhöhung	Meerschweinchen	H ₁
	Erhöhung	Hund	H ₁
REIZBILDUNG	Erhöhung	Meerschweinchen	H ₂
	Erhöhung	Mensch	H ₂
SCHWELLENPOTENTIAL AN DEN VENTRIKELN	Erniedrigung	Meerschweinchen	H ₁ und H ₂
GEFÄSSE	>80µm Konstriktion	alle Spezies	H ₁
	<80µm Dilatation	alle Spezies	H ₁ und H ₂
VENUOLEN	<50µm Permeabilitäts- steigerung	alle Spezies	H ₁

Tab. 1 Wirkung von Histamin auf die funktionellen Parameter
des Herzens. Modifiziert nach Levi et al. (105).

6. WIRKUNG VON HISTAMIN

6.1. Wirkung auf die glatte Muskulatur

Histamin löst eine Kontraktion glatter Muskelzellen aus, die H_1 -vermittelt ist. Besonders empfindlich gegenüber Histamin sind die Bronchien und der Darm. Unempfindlich ist dagegen die Muskulatur der Harnblase und der Gallenblase und die Irismuskulatur. Histamin wirkt als finaler Stimulator der Parietalzelle bei allen Spezies, die Wirkung tritt schon bei Konzentrationen auf, bei denen noch keine Kreislauffeffekte erkennbar sind (118). Außerdem steigert Histamin die Sekretion exkretorischer Drüsen (117).

Nach Gaben von Compound 48/80 kommt es beim Schwein zur Hyperämie des Darmes und zu petechialen Blutungen in die Darmmukosa (115). Am isolierten Meerschweinchendarm liegt die wirksame Schwellenkonzentration bei 1 ng/ml (61).

6.2. Wirkung auf die Bronchien

Histamin bewirkt eine interindividuell unterschiedliche, speziesabhängige, im Individuum aber dosisabhängige Obstruktion des Bronchialsystems.

Beim Meerschweinchen stellt beim LD_{50} -Test ($0,5 \text{ mg/kgKG i.v.}$) die Obstruktion der Bronchialmuskulatur die Todesursache dar, während bei anderen Tieren die Kreislaufwirkung im Vordergrund steht. Beim Hund zum Beispiel kommt es zu einer Abnahme der

Atemtiefe und Zunahme der Atemfrequenz, aber erst bei Konzentrationen, die längst die kreislaufwirksame Schwelle überschritten haben (92).

Im Bronchialsystem finden sich sowohl H_1 - als auch H_2 -Rezeptoren. Erhebliche Speziesdifferenzen in der Histaminwirkung am Bronchialsystem und Unterschiede in der Wirkung des Histamin an den einzelnen Partien des Bronchialsystems werden auf die Freisetzung einer im Einzelfall nicht genau definierbaren Skala an biogenen Aminen zurückgeführt (51,144).

Beim Menschen ist die histamininduzierte Bronchialkonstriktion durch H_1 -Rezeptoren vermittelt. Die im Bronchialsystem vorhandenen H_2 -Rezeptoren tragen in der Regel nicht zur Tonusregulation bei (185).

Die bronchokonstriktorische Wirkung durch Histamin wird außer durch H_1 -Rezeptorenblocker durch β -Sympathomimetika und durch Prostaglandin E_1 oder E_2 gehemmt.

6.3. Wirkung auf den Magen

Von den Einflüssen des Histamin auf Körperorgane ist die Magenwirkung am längsten bekannt (36).

Histamin ist neben Acetylcholin und Gastrin an der physiologischen Regulation der Magensäureproduktion beteiligt. Es kommt bei allen Wirbeltierspezies zu einer Steigerung der Produktion von Magensäure und Pepsin, und dies bereits bei Dosen, die noch nicht zur Kreislaufwirkung führen (119).

Die Stimulation der Magensekretion ist H_2 -Rezeptor vermittelt und geht mit einem Anstieg von cAMP im Drüsengewebe einher (184). Kahlson et al. (90) konnten nachweisen, daß durch Gastrin eine Aktivierung der Histidindecaboxylase im Rattenmagen entsteht. Sie soll für die Auffüllung der Histaminspeicher in der Magenschleimhaut verantwortlich sein.

6.4. Wirkung auf das Herz- und Kreislaufsystem

Histamin hat am kardiovaskulären Apparat beachtliche Wirkungen, da dort eine Vielzahl von Rezeptoren sitzen.

Die Histaminantwort ist speziesspezifisch unterschiedlich. Diese Tatsache wurde bereits in den ersten bahnbrechenden Experimenten der Histaminforschung erkannt (39).

6.4.1. Wirkung auf die Herzfrequenz beim Meerschweinchen

Histamin verursacht einen positiv chronotropen Effekt am isolierten Herzen des Meerschweinchens, der durch die klassischen Antihistaminika in Dosierungen, die für eine selektive H_1 -Rezeptorblockade ausreichend sind, nicht antagonisiert wird (23). Aufgrund dieser Tatsache zog man in Erwägung, daß die histamin-induzierte Herzfrequenzsteigerung auf Katecholaminausschüttung beruhe (181). Verschiedene Experimente stellten jedoch unter Beweis, daß diese Erhöhung in der Herzfrequenz nicht auf eine Katecholaminentleerung, Zerstörung adrenerger Nervenendigungen

oder β -Rezeptorenblockade zurückzuführen ist (102,122,176). Die Entdeckung von Black et al.(17), daß der positiv chronotrope Effekt von Histamin selektiv durch Burimamid antagonisiert werden kann, bewies die Existenz von Histaminrezeptoren im Sinusknoten, die sich von denen in den Bronchien und im Darm unterscheiden. Von da an gelang der Nachweis, daß die Herzfrequenzsteigerung durch Histamin mit H_2 -Rezeptorenblockern wie Metiamid oder Cimetidin sowohl in vitro (124) als auch in vivo (100) blockiert werden kann. Zusätzlich konnte der positiv chronotrope Histamin-effekt nur durch die H_2 -Rezeptorenagonisten 4-Methyl-histamin oder Dimaprit (56,100,142) reproduziert werden, während die selektiven H_1 -Agonisten 2-Pyridylethylamine oder 2-Thiazolyl-ethylamin wirkungslos blieben (189). Damit ist sichergestellt, daß die durch Histamin verursachte Herzfrequenzerhöhung beim Meerschweinchen ausschließlich H_2 - Re-zeptor vermittelt ist.

6.4.2. Wirkung auf die Herzfrequenz beim Menschen

Histamin steigert die Herzfrequenz am chirurgisch gewonnenen Muskelmaterial aus dem rechten Herzen des Menschen. Diese Wirkung ist dosisabhängig, wird durch Propanolol nicht beeinflusst und durch Cimetidin vollständig blockiert (73).

Durch die Dokumentation der positiven Chronotropie am intakten, isolierten Herzen und an Vorhofmuskelstreifen menschlicher Embryonen und Föten konnte aufgezeigt werden, daß eine Histamin-

wirkung schon sehr früh in der intrauterinen Entwicklung des Menschen besteht (139). Diese Effekte konnten durch Burimamid oder Metiamid, nicht aber durch β -Blocker aufgehoben werden. Diese Experimente bestätigen bezüglich der Herzfrequenz die identische Reaktionsweise von Meerschweinchen und Mensch auf Histamin.

6.4.3. Wirkung auf die Kontraktilität beim Meerschweinchen

Der positiv inotrope Effekt von Histamin am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen kann mit derselben Dosis beobachtet werden, in der es auch zu einer Steigerung der Herzfrequenz kommt. Ebenso wird die Erhöhung der Kontraktilität durch spezifische Histamin-Rezeptoren und nicht durch eine Mitwirkung des vegetativen Nervensystems vermittelt (102,122,176).

Die Histamin induzierte positive Inotropie wird durch H_2 -Rezeptor-antagonisten blockiert (56,104,153) und durch spezifische H_2 -Rezeptoragonisten reproduziert (56,100,147).

Um den Einfluß der Änderung in der Herzfrequenz auf die Kontraktilität auszuschalten, haben verschiedene Arbeitsgruppen die Wirkung von Histamin von konstant schlagenden Muskelpräparaten des linken Vorhofs untersucht (152,169).

In diesen Studien zeigte sich, daß die positive Inotropie aufgrund von Histamin am linken Vorhof mehr durch H_1 - als durch H_2 -Antagonisten blockiert wird.

Jedoch bleibt der positiv inotrope Effekt von Histamin sowohl am exogen gesteuerten, als auch am spontan schlagenden isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen durch den H_1 -Blocker Promethazin unbeeinflusst, während er durch Burimamid kompetitiv aufgehoben wird (153). Somit schien es, daß die Rezeptoren für die Kontraktilitätssteigerung durch Histamin an den Vorhöfen und Ventrikeln verschieden sind. Diese Hypothese wurde 1977 von Reinhardt et al. (151), Verma und McNeill (180) sowie 1978 von Bertaccini (16) bestätigt.

Es wird gezeigt, daß H_1 -Rezeptoren die positive Inotropie am linken Vorhof vermitteln, während H_2 -Rezeptoren hauptsächlich für die erhöhte Kontraktilität des rechten und linken Ventrikels verantwortlich sind.

Aufgrund der Schwierigkeit, den Beitrag der Herzfrequenz an der Kontraktilitätssteigerung zu trennen, ist nicht bekannt, ob der positiv inotrope Effekt der H_2 -Rezeptoragonisten in rechten Vorhofmuskelpreparaten direkt oder mehr das Ergebnis einer erhöhten Schlagfolge ist.

In Gegenwart von H_2 -Antagonisten verursachen geringe Dosen von Histamin eine Abnahme der Kontraktilitätskraft des Herzens, die durch H_1 -Antagonisten blockiert werden kann. Diese negative Inotropie wurde am isoliert perfundierten (189) und am isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen (56) beobachtet.

Nach Cimetidin oder Metiamid sind die Dosis-Wirkungskurven für die inotrope Wirkung von Histamin zweiphasisch. Bei niedriger Dosierung von Histamin tritt ein negativ inotroper, bei hohen

Histaminkonzentrationen unter H_2 -Blockade ein positiv inotroper Effekt auf. Diese Reaktionsweise ist dem Wirkungsmodus eines Agonisten wie zum Beispiel Histamin sehr ähnlich, der in der Lage ist, sich mit zwei gegensätzlichen Rezeptoren zu binden, und der in Gegenwart eines kompetitiven Antagonisten wie Cimetidin zum stimulierenden H_2 -Rezeptor eine größere Affinität hat (171). Somit scheint der H_2 -Blocker den H_1 -Rezeptor vermittelten negativ inotropen Effekt von Histamin zu demaskieren.

Dies wird untermauert durch die Tatsache, daß diese negativ inotrope Wirkung durch die H_1 -Agonisten 2-Pyridylethylamin und 2-Thiazolyethylamin nachgeahmt werden kann (189).

Der Mechanismus der Kontraktilitätsabnahme ist nicht genau bekannt. Einige Arbeiten deuteten an, daß es die Folge einer Koronarkonstriktion, die über H_1 -Rezeptoren vermittelt ist, zu sein scheint (23,56).

Allerdings kann der negativ inotrope Effekt auch bei selektiver H_1 -Blockade mit gleichzeitiger Erhöhung des Koronarflusses erhalten bleiben (189).

Damit ist anzunehmen, daß vom Koronarfluß unabhängige Mechanismen für die negative Inotropie verantwortlich sind.

6.4.4. Wirkung auf die Kontraktilität beim Menschen

Durch Histamin zeigt sich eine dosisabhängige Steigerung der Kontraktilität des isolierten menschlichen Fötenherzens (139) und an Papillarmuskelzellen (74) des Menschen. Diese Effekte werden durch H_2 -Antagonisten gehemmt.

6.4.5. Wirkung auf die Koronargefäße des Meerschweinchens

Histamin verursacht eine Dilatation der Koronargefäße (52, 56, 97). In Konzentrationen, die zu einer Änderung in Frequenz und Kontraktilität führen, blockieren H_1 -Antagonisten einen Teil dieser Dilatation (23, 104, 153).

Die andere dilatatorische Komponente wird durch H_2 -Antagonisten gehemmt (23, 52) und kann durch H_2 -Agonisten hervorgerufen werden (56).

Histamin hat in Gegenwart von H_2 -Rezeptorblockade einen biphasischen Effekt. Er besteht in einer kurzzeitigen Dilatation, gefolgt von einer langanhaltenden Konstriktion der Koronargefäße (23, 56). Beides wird durch Mepyramin gehemmt. Dies zeigt, daß H_1 -Rezeptorstimulation phasenweise sowohl zu einer Verengung als auch zu einer Erweiterung der Herzkranzgefäße führen.

6.4.6. Wirkung auf die Koronargefäße des Menschen

Über die Effekte von Histamin an den Koronargefäßen ist wenig bekannt.

Ginsburg et al. berichteten, daß Histamin eine dosisabhängige Konstriktion der Koronararterien verursacht (70). Diese Wirkung ist H_1 -Rezeptor vermittelt.

6.4.7. Reizleitungsstörungen

Histamin verursacht verschiedene Grade von AV-Blöcken, von einer Verlängerung des P-R Intervalls bis zur kompletten Dissoziation von Vorhof und Kammer.

Dieser negativ chronotrope Effekt von Histamin ist beim Meer-schweinchen (32,97,104) sehr gut untersucht und wird auch beim Menschen beobachtet (139).

Da eine Tachykardie die AV-Überleitungszeit verlängern kann, wäre es möglich, daß die Histaminwirkung auf den AV-Knoten teilweise indirekt ist, d.h. Folge seiner induzierten Frequenzsteigerung. Dafür spräche auch die Tatsache, daß H_2 -Antagonisten in der Lage sind, die auf Histamin zurückzuführende Verlängerung der Überleitungszeit fast ganz zu verkürzen (32,101).

Trotzdem ist die Verlängerung des P-R Intervalls während der Histamintachykardie ausgeprägter, als daß sie ausschließlich auf den Frequenzeffekt zurückgeführt werden könnte (97). Außerdem kann diese negative dromotrope Wirkung durch H_1 -Antagonisten gehemmt (54) und mit H_1 -Agonisten, nicht aber mit H_2 -Agonisten imitiert werden (101).

Somit ist die Wirkung von Histamin auf den AV-Knoten in der Hauptsache direkt und geht auf Stimulation der H_1 -Rezeptoren zurück.

6.4.8. Reizbildungsstörungen

Histamin verursacht verschiedene Arrhythmien, die sich in ventrikulären Extrasystolen, Knotenrhythmus und ventrikulärer Tachykardie zeigen (100).

Diese Reizbildungsstörungen können durch H_2 -Antagonisten aufgehoben werden (164).

6.4.9. Erniedrigung des ventrikulären Schwellenpotentials

Am isolierten Meerschweinchenherzen können extrem niedrige Histaminkonzentrationen das ventrikuläre Schwellenpotential reduzieren.

Ähnliches kann durch den H_2 -Agonisten Impromidin und durch den H_1 -Agonisten Thiazolyethylamin erzeugt werden (177).

Die Erniedrigung des ventrikulären Schwellenpotentials beruht also auf einer Erregung der H_1 - und H_2 - Rezeptoren.

6.4.10. Wirkung auf die Hämodynamik

Blutdruck:

Systemisch verabreichtes Histamin führt bei allen Spezies mit Ausnahme des Kaninchens zu einer Erniedrigung des Blutdrucks (18). Dieser Blutdruckabfall ist Folge einer Dilatation der peripheren Gefäße.

Geringe Konzentrationen von Histamin verursachen einen Blutdruckabfall trotz Erhöhung des Herzminutenvolumens (178). Wird Histamin höher dosiert, so steigert man den Blutdruckabfall durch die Erniedrigung des Herzminutenvolumens noch mehr (34,43).

Beim Meerschweinchen sind für das Absinken des Blutdrucks sowohl H_1 - als auch H_2 -Rezeptoren verantwortlich (22).

PERIPHERER GEFÄSSWIDERSTAND:

Studien in vivo:

Obwohl systemisch appliziertes Histamin den totalen peripheren Widerstand reduziert, tritt die Vasodilatation in allen Geweben nicht gleichmäßig auf.

Bei der Katze ist hauptsächlich eine Erweiterung der Gefäße in Herz und Magen festzustellen (89), bei Affen und Pavianen eine Dilatation der Koronarien (141).

Obgleich diese Studien wertvolle Erkenntnisse über die kardiovaskuläre Reaktionsweise von Histamin liefern, sind sie für die Charakterisierung der Histaminrezeptoren an den Gefäßen wenig geeignet. Während intravenöser Applikation von Histamin wird nämlich die lokale Gefäßreaktion durch systemisch auftretende Gefäßveränderung in den Hintergrund gedrängt. Um dieses Problem zu minimieren, ist die intraarterielle Injektion vorzuziehen. Auf dieser Basis wurden Arbeiten nur an Hunden und Katzen vorgenommen. Sie führten zu dem Ergebnis, daß Histamin dosisabhängig zu einer Dilatation der peripheren Strombahn führt. Dabei sind sowohl H_1 - als auch H_2 -Rezeptoren beteiligt (57,77).

Studien in vitro:

Isolierte periphere Stromgebiete verlieren bei der Präparation den Tonus, sodaß eine weitere Dilatation schwer aufzuzeigen ist. Wenn sie mit Tonus gewonnen werden können, dann verursacht Histamin auch hier eine Vasodilatation.

GEFÄSSPERMEABILITÄT:

Die Erhöhung der Gefäßpermeabilität wurde in vielen Experimenten untersucht und tritt hauptsächlich in den Venolen auf (121).

Sie führt zu einer Bewegung von Makromolekülen und Wasser aus dem intra- in den extravasalen Raum.

H₁-Antagonisten verhindern diese Erhöhung der Gefäßpermeabilität (58,112).

6.5. Wirkung auf das sympathische Nervensystem

Am Hundeherzen konnte aufgezeigt werden, daß Histamin zu einer Hemmung der Ausschüttung adrenerger Substanzen aus sympathischen Nervenendigungen führt (114).

Demgegenüber soll es nach Burn und Dale (31) nach Stimulation von H₁-Rezeptoren zur Freisetzung von Katecholaminen aus chromaffinem Gewebe kommen.

7. HISTAMINANTAGONISTEN

7.1. H₁-Rezeptorenblocker

H₁-Rezeptorenblocker sind die klassischen Antihistaminika und werden seit über dreißig Jahren zur Therapie bei Mensch und Tier eingesetzt.

Es handelt sich um basische, lipidlösliche Verbindungen, die zur Behandlung als wasserlösliche Salze angewandt werden.

Ihrer chemischen Natur nach sind sie substituierte Ethylamine, denen die Struktur X-C-C-N gemeinsam ist. X steht für N, O oder C, wobei N und C ringständig sein können.

Die Antihistaminika haben in molekularer Konfiguration Ähnlichkeit mit dem Histamin-Molekül (154).

Aufgrund der chemischen Struktur können 5 Klassen unterschieden werden:

- | | |
|-------------------|------------------|
| 1. Äthanolamine | z.B. Clemastin |
| 2. Äthylendiamine | z.B. Mepyramin |
| 3. Alkylamine | z.B. Phenilamin |
| 4. Phenotiazine | z.B. Promethazin |
| 5. Piperazine | z.B. Meclozin |

Pharmakologie:

Die H_1 -Rezeptorenblocker hemmen alle H_1 -Wirkungen, während sie gegenüber H_2 -Effekten wirkungslos sind.

Angriffspunkt sind alle H_1 -Rezeptoren am Zielorgan, die so blockiert werden, daß Histamin nicht mehr mit ihnen reagieren kann. Man spricht vom kompetitiven Hemmmechanismus (12).

Reinhardt und Bochar (150) unterschieden aber bei den Antihistaminika am isolierten Organ zwischen einer kompetitiven und einer nicht kompetitiven Komponente. Zur Auslösung des kompetitiven Mechanismus sind höhere Dosen erforderlich.

Die Spezifität der H_1 -Rezeptorenblocker ist gering, so daß man neben histaminantagonistischen auch antiadrenerge und anticholinerge Wirkungen findet.

Schon relativ geringe Strukturveränderungen können die Affinität zu den verschiedenen Rezeptoren um mehrere Zehnerpotenzen verschieben (46,175).

8. LEUKOTRIENE

8.1. Definition der Leukotriene

Leukotriene sind Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels. Die Arachidonsäure wird auch als 5,8,11,14 - Eikosatetraensäure bezeichnet, ihre Stoffwechselprodukte als Eikosanoide.

Die Arachidonsäure wird aus Phospholipiden durch Aktivierung membranständiger Phospholipase A₂ freigesetzt. Diese Aktivierung erfolgt durch Zellmembranschädigung jeglicher Art (61).

Für die Bildung der Leukotriene ist vor allem die in den weißen Blutzellen und im Lungengewebe vorhandene 5-Lipoxygenase verantwortlich.

Die Leukotriene erhielten den Namen nach ihrer Entdeckung in den Leukozyten und ihren drei konjugierten Doppelbindungen. Bis jetzt werden Leukotriene α , β , γ , δ und ϵ unterschieden, wobei jeder Buchstabe noch eine Zahl als Index erhalten kann.

Die Buchstaben werden entsprechend der Reihenfolge der auf dem Lipoxygenaseweg entstehenden Verbindungen beigelegt. Eine Zahl im Index besagt, daß zu den drei Doppelbindungen noch eine weitere hinzukommt (160).

8.2. Identifizierung von SRS-A als Leukotriene

1940 beobachteten Kellaway und Trethewie (95), daß sich im gesammelten Effluat von isoliert perfundierten anaphylaktischen Meerschweinchenlungen ein "Spasmogen" befindet, das die glatte Muskulatur langsamer und langanhaltender kontrahiert als Histamin. Damit war die biologische Aktivität von 'Slow reacting substance of anaphylaxis', abgekürzt SRS-A, entdeckt. Diese Erkenntnis wurde von Brocklehurst bestätigt. Er konnte darüberhinaus aufzeigen, daß H_1 -Antagonisten nicht in der Lage sind, die spasmogene Aktivität von SRS-A zu blockieren (24).

Die ungewöhnliche Struktur der Leukotriene und die außerordentlich geringe aus der anaphylaktischen Lunge freigesetzte Menge waren die Hauptgründe für die langwierige Identifizierung von SRS-A. 1971 wußte man von der Chemie noch nicht mehr, als daß es sich um ein saures, polares Lipid mit einem Molekulargewicht <700 handelt und daß es ein Schwefelatom enthält (27,170).

1977 stellten Jakschik und Parker (87) und Jakisch et al. (86) sowie Bach (11) unabhängig voneinander fest, daß in SRS ein Arachidon enthalten ist. SRS wurde hierfür aus basophilen Leukämie.- bzw. aus Peritonealzellen der Ratte nach Aktivierung mit A 23.187 gewonnen.

Physikalisch, chemisch und pharmakologisch ist SRS mit SRS-A identisch. Allerdings sind für die Bildung letzterer Verbindung Immunkomplexe, neutrophile Granulozyten und Komplement notwendig (135,136).

Morris und Mitarbeiter (125) fanden 1978, daß SRS-A sein UV-Absorptionsmaximum bei 280 nm hat. Borgeat und Samuelsson (20) identifizierten einen Metaboliten der Arachidonsäure mit einem Absorptionsmaximum im hohen UV-Bereich und erkannten die Bedeutung der drei konjugierten Doppelbindungen für dieses Absorptionsspektrum.

Der entscheidende Fortschritt gelang Murphy et al. (129), als sie das verwandte SRS als Leukotrien C definierten. Durch Vollsynthese ließ sich wenig später feststellen, daß es sich um das Leukotrien C₄ handelt (37).

Drei Arbeitsgruppen beschrieben dann ein noch stärkeres Spasmogen, das Leukotrien D₄, das durch eine Transferase aus LTC₄ gebildet wird (108,126,137).

Schließlich entdeckten Lewis et al. (109), daß SRS-A von Ratten aus LTC₄, LTD₄ und LTE₄ besteht.

8.3. Antikörper-vermittelte Bildung der Leukotriene

Nach einem IgE-Stimulus geschieht die Freisetzung der Arachidonsäure nach Reaktion von Phospholipase A₂ mit Mastzellmembranphosphatidylcholin innerhalb von 30 Sekunden (85).

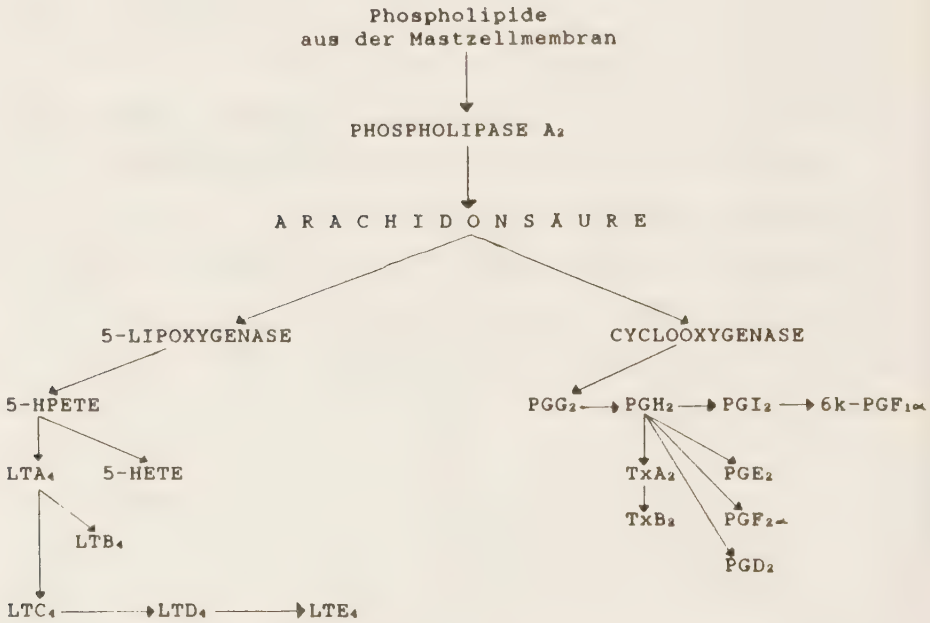


Abb. 1: Der mastzellabhängige Arachidonsäurestoffwechsel und seine Produkte. Modifiziert nach Lewis et al. (107).

Die IgE-abhängige Bildung der Leukotriene aus menschlichen Lungenzellen verlangt neben Mastzellen einen weiteren Zelltyp (110).

SRS-A kann nicht nur auf immunlogischem Weg gewonnen werden und ist deshalb kein vorgeformter Granula-assoziiierter Mediator (26). Die Ausschüttung von in Granula gespeichertem Histamin nach Antigen-Antikörperreaktion kann pharmakologisch von der Bildung und Freisetzung von SRS-A getrennt werden (133).

An sensibilisierten menschlichen Lungenzellen konnte nach Zweitkontakt mit dem Antigen festgestellt werden, daß die Freisetzung von SRS-A nicht beginnt, bevor Histamin fast vollständig aus den Speichern freigesetzt wird.

Die Gesamtbildung von SRS-A ist zweiphasig und beginnt gleichzeitig mit der Histaminausschüttung. Dies spricht dafür, daß SRS-A in zwei Kompartimenten synthetisiert wird, möglicherweise auch von zwei verschiedenen Zelltypen (111).

Über den Metabolismus der Leukotriene, ihre biologische Halbwertszeit und über Blut- und Gewebespiegel unter normalen und krankhaften Bedingungen ist bisher wenig bekannt.

LTE₄ hat erheblich geringere biologische Aktivität als LTC₄ und LTD₄ und könnte daher als eine erste Abbaustufe bezeichnet werden.

9. WIRKUNG DER LEUKOTRIENE

9.1. Wirkung auf die Lunge

LTC₄, LTD₄ und LTE₄, die als Bestandteile von SRS-A erkannt wurden (109,129,160), entfalten eine starke spasmogene Wirkung an den Bronchiolen von Meerschweinchen, Mensch und Affe.

Im Gegensatz zu Histamin tritt diese Wirkung in den in vitro-Präparaten verzögert auf, hält länger an und läßt sich schlechter auswaschen.

Verglichen mit Histamin ist der spasmogene Effekt an der peripheren, glatten Muskulatur des Meerschweinchens und des Menschen um 2 logs für LTC₄ (EC₅₀ = 1×10^{-8} M) und für LTE₄ (EC₅₀ = 3×10^{-8} M) und um 3 logs für LTD₄ (EC₅₀ = 1 bis 6×10^{-10} M) höher (109). Um einen 50%-igen Abfall in der dynamischen Compliance zu erzeugen, ist für LTC₄, LTD₄, LTE₄ eine Dosierung von 7,1,7 µg/kgKG notwendig, für Histamin und PGF₂ 8 bzw. 1 µg/kgKG (49,50). Die Wirkung der Leukotriene auf die dynamische Compliance hält länger an als die von Histamin und hat zusätzlich einen beachtlichen Effekt auf den zentralen Luftwiderstand (49,50).

9.2. Wirkung auf die Hautgefäße

LTD₄ und LTE₄ führen zu einer Dilatation der Hautgefäße beim Meerschweinchen, die 100 mal stärker ist als die von Histamin. Die Schwellendosis liegt bei 5 ng/kgKG. Gleichzeitig kommt es zu einer Erhöhung der Permeabilität der Venolen (50,109).

9.3. Wirkung auf das Herz- Kreislaufrsystem

Bei in vivo Untersuchungen beim Meerschweinchen konnten Drazen et al. (50) feststellen, daß die funktionellen Veränderungen durch die Leukotriene am Respirationstrakt mit einem Abfall des peripheren arteriellen Mitteldrucks begleitet sind. Für sie stellte dies eine direkte Wirkung der Leukotriene auf das Herz- Kreislaufrsystem dar.

9.3.1. Wirkung auf die Kontraktilität am anaphylaktischen Meerschweinchenherzen in vitro:

Den Anstoß für diese Untersuchung ergab die Tatsache, daß SRS-A in großen Mengen aus dem anaphylaktischen Herzen ausgeschüttet wird und nach Auslösung des Schocks ein Abfall in der Kontraktilität des Herzens auftritt (99).

Um den Beitrag von SRS-A auf diese Kontraktilitätserniedrigung zu prüfen, wurde der spezifische Anti-SRS FPL 55712 verwendet (9). FPL 55712 reduziert und verkürzt den negativ inotropen Effekt am isoliert perfundierten, anaphylaktischen Meerschweinchenherzen (28).

Um seinen negativ inotropen Effekt zu bestätigen, wurde SRS direkt ins Herz, das nach der Langendorff-Methode isoliert perfundiert wurde, appliziert. Der durch SRS hervorgerufene Abfall in der Kontraktilität des Herzens, wurde mit FPL 55712 antagonisiert (28,99).

In der gleichen Untersuchung zeigte sich, daß 200 units SRS die Kontraktilität und den Koronarfluß um 50% senken. Es ist aber bekannt, daß am anaphylaktischen Meerschweinchenherzen 500 units SRS-A gebildet werden. 1 unit SRS-A entspricht dabei 5ng Histamin, verglichen mit der Kontraktionskraft des Meerschweinchenileums. Für diese Experimente wurde HPLC- gereinigtes SRS nach der Methode von Rouzer et al. verwendet (159).

Weiterhin stellten Burke et al. 1981 den direkten negativ inotropen Effekt für synthetisch hergestellten LTC₄, LTD₄ und LTE₄ am Meerschweinchenherzen in vitro und am menschlichen Herzpräparat unter Beweis (29,30).

9.3.2. Wirkung auf den Koronarfluß am anaphylaktischen Meerschweinchenherzen in vitro

Da LTC₄ der Hauptverursacher der negativen Inotropie während der Anaphylaxie ist, untersuchten Levi et al. mit synthetischem LTC₄ den Zusammenhang zwischen Kontraktilität und Koronarfluß. Sie konnten zeigen, daß bei konstantem Flow LTC₄ ein Absinken in der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit zu verzeichnen ist. Damit ist dieser Abfall unabhängig vom Koronarfluß. Gleichzeitig sahen sie eine dosisabhängige Konstriktion der Koronargefäße (103).

Auch Burke et al. (29,30) stellten eine Koronarflußabnahme durch die synthetischen Cysteinylleukotriene bei Meerschweichen und Mensch in vitro fest.

In anderen Arbeiten gelang es dieser Arbeitsgruppe, den Abfall im Koronarfluß durch FPL 55712 zu hemmen (28,99).

9.3.3. Wirkung auf die Histaminausschüttung am anaphylaktischen Meerschweinchenherzen

Histamin- freies SRS-A von Rattenperitonealmastzellen oder Meerschweinchenlungen verstärkt und verlängert den chronotropen und arrhythmogenen Effekt von Histamin. Diese Potenzierung wird durch FPL 55712 gehemmt (28,98).

Man spricht von einer Sensibilisierung des Herzens für Histamin.

9.4. Wechselwirkung der Leukotriene mit anderen Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels

SRS-A ist in der Lage aus der isolierten anaphylaktischen Meerschweinchenlunge die Bildung von Thromboxan A₂ zu fördern, die ebenfalls bronchokonstriktorisch wirken. Dadurch wird in der Anaphylaxie der Effekt auf die Bronchialmuskulatur verstärkt. Mit einer Vorbehandlung mit FPL 55712 kann diese potenzierende Wirkung gehemmt werden (59).

Schon lange vor der Identifizierung von SRS-A als Cysteinyl-leukotriene war ihre verstärkende Wirkung auf den Histamineffekt bekannt. SRS-A erhöht die histamininduzierte Kontraktion am Ileum des Meerschweinchens (95).

Es ist auch schon lange bekannt, daß die SRS-A Freisetzung durch die Blockierung des Cyclooxygenasewegs gesteigert werden kann. Am isoliert perfundierten anaphylaktischen Meerschweinchenherzen wird durch Vorbehandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika wie z.B. Indomethacin der negativ inotrope Effekt der Anaphylaxie verstärkt und sogar verlängert. Damit bewiesen Levi et al. (103), daß die Cyclooxygenaseprodukte nicht der Grund für den Abfall der linksventrikulären Kontraktilität sein können. Weiterhin kamen sie zu der Erkenntnis, da in ihren Experimenten in Gegenwart von Indomethacin die Herzfrequenz während der Anaphylaxie nicht ansteigt, daß dieser weitere Abfall der Kontraktilität nach Blockierung des Cyclooxygenasewegs durch eine Ausschüttung weiterer negativ inotroper Mediatoren verursacht wird. Ihrer Meinung nach handelt es sich dabei um SRS-A (103).

10. LEUKOTRIENANTAGONIST FPL 55712

1973 berichtet Augstein zum ersten Mal über die Verbindung FPL 55712 als potenter, dosisabhängiger und selektiver Rezeptorantagonist von SRS-A (9).

Seit dieser ersten Publikation wird FPL 55712 in zahlreichen Laboratorien der ganzen Welt verwendet, um die Bedeutung von SRS-A in den verschiedenen Körperflüssigkeiten aufzuklären und seine Rolle in der Immunpathologie der Allergie vom Soforttyp bei Mensch und Tier aufzudecken.

Von besonderem Interesse sind in dieser Hinsicht Studien an menschlichen Gewebezellen und Untersuchungen direkt am Patienten. Mit Hilfe von FPL 55712 ergaben sich neue pathologische Aspekte von SRS-A bezüglich der allergischen, obstruktiven Lungenerkrankung (1,3).

Im Tierexperiment kann FPL 55712 SRS-A aus Meerschweinchenlunge, Rattenperitonealhöhle und Hundelunge blockieren (130).

Die hoch selektive, antagonistische Wirkung von FPL 55712 gegen SRS-A am isolierten, anaphylaktischen Meerschweinchenherzen, wurde eingehend von Liebig et al. (113) studiert:

Am mit Mepyramin und Atropin vorbehandelten Meerschweinchendarm wird der Effekt der langsamen Kontraktion von SRS-A durch Zugabe von FPL 55712 gehemmt.

In eiweißsensibilisierten, mit Mepyramin (10mg/kg) und Aspirin (5mg/kg) vorbehandelten Meerschweinchen ruft die intravenöse Applikation des Antigens eine Bronchokonstriktion hervor. Diese Bronchokonstriktion wird durch FPL 55712 verhindert. Es wurde in einer Dosierung von 10mg/kg i.v. verwendet und 1 Minute vor oder 45 Sekunden nach der Schockauslösung appliziert (165). Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Untersuchungen von Ritchie et al. (157). Sie untersuchten den mit verschiedenen Antagonisten, Enzymsubstraten und Ovalbumin induzierten Bronchospasmus an eiweißsensibilisierten Meerschweinchen in vivo. Die Tiere wurden wie folgt vorbehandelt: H₁-Antagonist Methapyrilen 2mg/kg i.v., Methysergid 0.1mg/kg i.v. und Indomethacin 10mg/kg i.v. je 2 bis 5 Minuten vor der Schockauslösung, sowie Arachidonsäure 5mg/kg i.v. als Kurzinfusion über eine Minute kurz vor der Antigenapplikation. Dieser modifizierte Bronchospasmus konnte durch FPL 55712 dosisabhängig blockiert werden. Der totale Hemmeffekt war bei 10mg/kg i.v. unmittelbar vor Antigengabe (157).

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. ZIELSETZUNG

In einem Großprojekt zur Anaphylaxie beim Meerschweinchen in vivo, wurden bereits folgende Probleme untersucht:

Herr Stefan Helmus hat in seiner Dissertation hämodynamische Parameter in sensibilisierten Meerschweinchen und in einer Gruppe nicht vorbehandelter Tiere gemessen und verglichen. Ferner prüfte er die Wirkung einer Histamin (H_1)-Rezeptor und Leukotrienblockade auf das kardiovaskuläre System nicht sensibilisierter Meerschweinchen (78).

Frau Petra Raschke befaßte sich mit der Abklärung der dosisabhängigen Effekte eines weiteren Mediators der Anaphylaxie - des Platelet activating factors - auf die Funktion des Herz- Kreislaufapparats und der Lunge (148).

Vorrangige Aufgabe dieser Untersuchung soll es sein :

1. In einer Versuchsreihe I das chronologische Erscheinungsbild von Veränderungen an Herz und Lunge während der Anaphylaxie am narkotisierten Ganztier aufzuklären, d.h. ob man tatsächlich von kardialer Anaphylaxie sprechen kann.
2. In einer Versuchsreihe II die Wirkungsweise einer Histamin (H_1)- und/oder Leukotrienblockade an sensibilisierten Meerschweinchen in vivo zu untersuchen.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. VersuchsanordnungÜBERSICHTSPLAN

Tab. 2

	I VERSUCHS I		I VERSUCHSREIHE II I			
	REIHE I					
	GruppeR	GruppeS	GruppeOv	GruppeOvM	GruppeOvF	GruppeOvMF
<i>Sensibilisierung</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Antagonist</i>	-	-	-	Mepyramin	FPL 55712	Mepyramin+ FPL 55712
<i>Beatmung</i>	Raumluft	100%O ₂	Raumluft	Raumluft	Raumluft	Raumluft
<i>Hämo- dynamik</i>	F, LVSP LVEDP	F, LVSP LVEDP	F, LVSP LVEDP LVdp/dt Pa _{a,ys} Pa _{a,ia} HZV	F, LVSP LVEDP LVdp/dt Pa _{a,ys} Pa _{a,ia} HZV	F, LVSP LVEDP LVdp/dt Pa _{a,ys} Pa _{a,ia} HZV	F, LVSP LVEDP LVdp/dt Pa _{a,ys} Pa _{a,ia} HZV
<i>EKG</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Blutgase</i>	pH, PO ₂ PCO ₂	pH, PO ₂ PCO ₂	-	-	-	-

1. Versuchsreihe I (Vergleich der kardialen und respiratorischen Parameter)

Die Zielsetzung dieser Aufgabe machte eine Unterteilung in zwei Gruppen sinnvoll.

Gruppe R : n = 7 . Mit Ovalbumin sensibilisierte Meerschweinchen, die während des Antigenzeitkontakts mit Raum-luft beatmet wurde.

Diese Gruppe diente als Kontrollgruppe zur Gruppe S.

Gruppe S : n = 10. Mit Ovalbumin sensibilisierte Meerschweinchen, die ab der dritten Minute vor Antigenzeitkontakt mit 100 % Sauerstoff beatmet wurden.

2. Versuchsreihe II (H₁ - und / oder Leukotrienblockade)

Die Zielsetzung dieser Problematik machte eine Unterteilung in vier Gruppen sinnvoll. Für die Versuchsdurchführung wurden sie nach dem Randomschlüssel behandelt. Alle Gruppen wurden mit Raumluft beatmet. (Siehe Tabelle 3).

Gruppe Ov : n = 7. Ausschließlich mit Ovalbumin sensibilisierte Tiere. Diese Gruppe diente als Kontrollgruppe für die Gruppen OvM, OvF und OvMF

Gruppe OvM : n = 7. Mit Ovalbumin sensibilisierte Tiere, die 5 Minuten vor Antigenzeitkontakt mit Mepyramin vorbehandelt wurden.

Gruppe OvF : n = 6. Mit Ovalbumin sensibilisierte Tiere, die 1 Minute vor Antigenzweitkontakt mit FPL 55712 vorbehandelt wurden.

Gruppe OvMF : n = 7. Mit Ovalbumin sensibilisierte Tiere, die mit Mepyramin 5 Minuten und mit FPL 55712 1 Minute vor Antigenzweitkontakt vorbehandelt wurden.

Tab. 3

	Zeit (min)	Gruppe Ov	Gruppe OvM	Gruppe OvF	Gruppe OvMF
		n = 7	n = 7	n = 6	n = 7
	- 10				
	- 5		Mepyramin		Mepyramin
	- 2				
	- 1			FPL 55712	FPL 55712
	0				
Ovalbumin 1mg/min	+ 1				
	+ 2				
	+ 3				
	+ 4				
	+ 5				
	+ 10				
	+ 20				
	+ 30				

2.2. Versuchstiere

Insgesamt wurden 44 männliche Hartey Meerschweinchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 500 g verwendet. Die Tiere wurden von der Firma Charles River Wiga GmbH aus 8741 Sulzfeld bezogen. Sie wurden durch Kaiserschnitt geboren und sind spezifisch pathogenfrei.

Die Meerschweinchen sind drei Tage vor Versuchsbeginn über Nacht mit der Bahn anliefern worden.

Für die Zeit der Sensibilisierung waren die Tiere in Gemeinschaftslaufkäfigen auf Gitterboden mit Stroheinstreu zu 6 bis 7 Tieren auf 1m² Grundfläche untergebracht.

Vor der Sensibilisierung schloß eine kurze Allgemeinuntersuchung klinisch kranke Meerschweinchen von der Verwendung aus.

2.3. Versuchsvorbereitung

2.3.1. Sensibilisierung

Die Sensibilisierung wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt.

Am ersten Tag wurden 1 ml Injektionslösung aus Ovalbumin und komplettem Freund'schen Adjuvans in den Nacken s.c. injiziert.

Dosierungen: - Ovalbumin:

100 mg/ Tier in 0,5 ml Kochsalzlösung

- komplettes Freund'sches Adjuvans:

0,5 ml/ Tier

Am darauffolgenden Tag wurde 1 ml Injektionslösung aus Ovalbumin in die Flankengegend s.c. verabreicht.

Dosierung: - Ovalbumin:

100 mg/ Tier in 1 ml Kochsalzlösung

Anschließend verblieben die Tiere mindestens 14, aber höchstens 21 Tage bei unveränderten Haltungs.- und Ernährungsbedingungen.

2.4. Versuchsablauf

Die Präparation zur Meßung und die Meßung der Hämodynamik an sich, sowie der Blutgase erfolgte unter Allgemeinanästhesie. Die Gesamtversuchsdauer einschließlich der 45 minütigen Präparation wurde auf $1\frac{1}{2}$ Std. beschränkt.

Unmittelbar nach Versuchsende wurden die Tiere mit T_{61}^* (Höchst) euthanasiert.

Narkose (132):

Zur Anästhesie wurden 2-2,5 ml /kg Injektionslösung aus 0.0002% Carfentanyl und 1% Etomidate verwendet.

Dosierung: - 0,002 mg/kg Carfentanyl und
10mg/kg Etomidate

Die Injektion erfolgte i.m. in die Oberschenkelmuskulatur einer Hinterextremität.

Nach 10 Minuten trat die chirurgische Toleranz ein, die anhand der Stellreflexe überprüft wurde.

45 Minuten nach Narkotikaapplikation wurde die Anästhesie mit der halben Dosis verlängert.

Präparation:

10 Minuten nach Narkoseapplikation wurde das Meerschweinchen auf eine vorgewärmte, mit Zellstoff abgedeckte Heizdecke in Rückenlage gelegt.

An die beiden Vorderextremitäten und an einen Hinterfuß wurde je eine Elektrode mit Leukoplast zur EKG- Überwachung fixiert. Mit dem Skalpell wurde vom kranialen Ende des Sternums in der Medianen ein 4 cm langer Hautschnitt kopfwärts gelegt.

Der somit freigelegte M. sternothyreoideus wurde stumpf durchtrennt. Es erfolgte nun ein Luftröhrenschnitt, sodaß ein selbst angefertigter Tubus aus einem Plastikdreiwegestück eingeführt werden konnte. Dieser war mittels Silikonschläuchen mit der Beatmungspumpe verbunden. Die Atemfrequenz war auf 45 pro Min., das Atemzugvolumen auf 4 ml eingestellt. Das ergab ein Atemminutenvolumen von 180 ml pro Min.

Anschließend wurden die Vv. jugulares externae freipräpariert und je mit einem 6 cm langen, mit Kochsalz gefüllten PVC-Schlauch kanüliert. Über diese Katheter wurden Injektionen appliziert und Infusionen gelegt.

Dann wurden die beiden Carotiden vom umgebenden Bindegewebe freigelegt, vom N. vagus schonend getrennt und inzidiert.

Ober die rechte A.carotis wurde ein Mikro Millar Tip- Katheter bis in den linken Ventrikel vorgeschoben zur Bestimmung der Herzfrequenz, des linksventrikulären systolischen Drucks, des enddiastolischen Drucks und der Druckanstiegsgeschwindigkeit. In der linken A.carotis wurden zwei Katheter plaziert. Zuerst die 1 F dünne Microprobe für die Bestimmung des Herzminutenvolumens und ein weiterer Mikro Millar Tip - Katheter zur Messung des systolischen und diastolischen Aortendrucks. Die Microprobe muß bis in den Aortenbogen vorgeschoben werden und im Gefäßlumen frei beweglich sein.

Für die Bestimmung der Blutgasanalysen wurde die Gerinnungszeit des Blutes mit 500 I.E. Heparin pro Tier 5 Minuten vor der ersten Probeentnahme verlängert. Zur Blutentnahme wurde die linke A.carotis mit einem PVC- Schlauch kanüliert.

Zur EKG- Aufzeichnung wurden die Elektroden über Injektionskanülen an den Extremitäten fixiert.

2.5. Apparate und Meßgeräte

- EKG - Monitor der Firma Hellige Servomed Nr.23502802 zur EKG - Überwachung
- Beatmungspumpe der Firma Rhema-Labortechnik 6238 Hofheim
Typ 50 ml Nr.07184
Frequenz: 45 ml / min
Atemzugvolumen: 4 ml / min

- Mikro Millar Tip - Katheter Pressure Transducer mit einem 3F Pressure Sensor. Model Nr.: PR-249, Serial No.: 163, Size N/A von der Firma Millar Instruments INC., P.O. Box 18227 (6001 Gulf Freeway) Houston, Texas 77023, U.S.A.

Je ein identisches Exemplar zur Messung der Herzfrequenz, des linksventrikulären, systolischen Drucks, des enddiastolischen Drucks, der Druckanstiegsgeschwindigkeit, des systolischen und diastolischen Aortendrucks.

- Cardiomax II, Typ CMX-II-R Gerät Nr.86057-1 mit einer Microprobe von 1F von der Firma Columbus Instruments I.N.C. 950 N. Hague Avenue, Columbus, Ohio 43204 U.S.A. zur Meßung des Herzminutenvolumens.
- Infusionspumpe: Precidor Infors AG Basel, CH Patent 548 209/10/11-564949 der Firma Infors AG CH-4103 Bottmingen zur i.v.-Infusion von Ovalbumin
- Dynograph Recorder Gerät R-611 der Firma Sensor Medics Corporation, 1630 South State College Blvd., Anaheim, California 92806, (714) 634-0233 mit einem Cardiotachometer Coupler Typ 9857 B, mit zwei Voltage/Pulse/Pressure Coupler Typ 9853 A, mit einem DP/DT Coupler Typ 9879. Der Preamplifier für jeden Coupler ist vom Typ 820, der Amplifier vom Typ 411.
Dieses Gerät diente zur Registrierung der Herzfrequenz, des linksventrikulären Drucks, der Druckanstiegsgeschwindigkeit, des systolischen und diastolischen Aortendrucks und der Thermodilutionskurve bei der Bestimmung des Herzminutenvolumens.

- Blutgasanalyser Corning 170 PH-Bloodgasanalyser
- PVC- Schläuche der Größe 0.5x1 mm der Firma Karmann und Doll,
Nederlingerstraße 97, 8 München 19 zur Kanülierung der Gefäße.

2.6. Gemessene Parameter

Hämodynamik:

- | | | |
|---|------------------------|---------------|
| - Herzfrequenz: | F | (1/min) |
| - Linksventrikulärer systolischer Druck: | LVSP | (mmHg) |
| - Linksventrikulärer enddiastolischer Druck: | LVEDP | (mmHg) |
| - Maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit: | LVdp/dt _{max} | (mmHg/s) |
| - Systolischer Aortendruck: | Pa _{a,sys} | (mmHg) |
| - Diastolischer Aortendruck: | Pa _{a,diast} | (mmHg) |
| - Herzminutenvolumen normiert: | HZV | (ml/min/kgKG) |

EKG:

- Extremitätenableitung I, II, III und aVR, aVL und aVF

Blutgase:

- | | | |
|---|------------------|-----------------------|
| - pH-Wert arteriell | pH | (-logH ⁺) |
| - O ₂ - Partialdruck arteriell | PO ₂ | (mmHg) |
| - CO ₂ - Partialdruck | PCO ₂ | (mmHg) |

2.7. Meßzeitpunkte

1. Versuchsreihe I

Die Blutgasanalysen wurden innerhalb der Gruppe R und S gezogen, wobei 7 Tiere mit Raumluft und 10 Tiere mit reinem Sauerstoff beatmet wurden.

Die Blutgaswerte wurden 5 Minuten vor, und 1, 2, 3, 5 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion bestimmt.

Bei der Gruppe S wurde zusätzlich noch eine Blutprobe 9 Minuten vor Antigenzweitkontakt untersucht. Beim -5min-Wert waren diese Tiere bereits 3 Minuten lang mit reinem Sauerstoff beatmet.

Damit ergibt sich für die Gruppen R und S folgender Zeitplan:

Tab. 4

Zeit (min)	-9	-8	-5	0	+1	+2	+3	+5
Gruppe R	=====							
			*	+	*	*	*	*
Gruppe S	=====+++++							
	*		*	+	*	*	*	*

* Messung von F , LVSP, LVEDP, $LVdp/dt_{max}$, EKG, PO_2 , PCO_2 , pH

+ Messung von F , LVSP, LVEDP, $LVdp/dt_{max}$, EKG

== Beatmung mit Raumluft

++ Beatmung mit 100% Sauerstoff

2. Versuchsreihe II

Die Versuchszeit begann, sobald nach Ende der Präparation am EKG-Monitor keine pathologischen Veränderungen sichtbar und die hämodynamischen Parameter über 10 Minuten stabil waren.

Die Versuchsdauer, während der die Messungen vorgenommen wurden, umfaßte 45 Minuten.

Nach Platzierung der Katheter wurde während der gesamten Versuchszeit F , $LVSP$, $LVdp/dt_{max}$, Pa_{sys} , Pa_{dia} kontinuierlich aufgezeichnet.

Zur Auswertung kamen nur Einzelmeßwerte zu bestimmten Minuten, die parallel zu den Bestimmungen des Herzzeitminutenvolumens gewählt wurden.

Das HZV wurde 2 Minuten vor, und 2, 3, 10, 20, 30 Minuten nach dem Start der Ovalbumininfusion festgestellt. In der Regel wurden für jeden Zeitpunkt drei Einzelmessungen durchgeführt, jedoch nicht für den +2min-Wert und den +3min-Wert.

Die übrigen hämodynamischen Parameter wurden zusätzlich 1, 4, 5, 7 Minuten nach Antigenzweitkontakt ausgewertet.

Zeitgleich mit der Auswertung der hämodynamischen Parameter wurde das EKG aufgezeichnet.

Damit ergibt sich für die Gruppen Ov, OvM, OvF, OvMF folgender Zeitplan:

Tab. 5

Zeit (min)	F, LVSP, LVEDP LVdp/dt _{max} P _{a,sys} , P _{a,dia}	HZV	EKG
- 10	*	*	*
- 2	*	*	*
0			
+ 1	*		*
+ 2	*	*	*
+ 3	*	*	*
+ 5	*		*
+ 7	*		*
+ 10	*	*	*
+ 20	*	*	*
+ 30	*	*	*

2.8. Verwendete Pharmaka

- Albumin, EGG (Ovalbumin): Firma Sigma Chemie GmbH, Grünwalder
Weg 30, 8024 Deisenhofen
- komplettes Freund'sches : Firma Sigma wie oben
Adjuvans
- Carfentanyl, Etomidate : Firma Janssen Pharmaceutica B-Beerse

- FPL 55712 : Firma Fisons plc-Pharmaceutical
Division R.u.D. Laboratories
Bakewell Road, Loughborough, England
- Mepyramin : Firma Selectavet Dr. Otto Fischer
Am Kögelberg 5, 8153 Weyarn

Injektionslösungen:

Ovalbumin: 20mg Trockensubstanz wurden in 10ml Kochsalzlösung gelöst.

Zur Schockauslösung wurden zum 0min-Wert 500ul/min
5 Minuten lang i.v. verabreicht.

Dosierung: 1mg pro Tier i.v. pro min

Mepyramin: 100mg Trockensubstanz wurden in 10ml aq.dest. gelöst.

Zum -5min-Wert wurden 100ul/kg i.v. verabreicht.

Dosierung: 1m/kg i.v.

FPL 55712: 50mg Trockensubstanz wurden in 10ml aq.dest. gelöst.

Zum -1min-Wert wurden 2ml/kg i.v. verabreicht.

Dosierung: 10mg/kg i.v.

2.9. Statistische Berechnungen

1. Versuchsreihe I

Für die Gruppen R und S wurde je eine Tabelle erstellt, in der für jeden Meßzeitpunkt der Kreislauf- und Atemparameter der Mittelwert (x) und der Standardfehler (SE) angegeben ist.

Ferner findet sich in diesen Tabellen das durchschnittliche Auftreten von Ischämiezeichen im EKG in Minuten und Sekunden sowie der dazugehörige Standardfehler.

2. Versuchsreihe II

Sterberate:

In jeder Gruppe wurde die Anzahl der gestorbenen Tiere für den entsprechenden Zeitpunkt bestimmt und eine Tabelle erstellt.

Hämodynamik:

In der Ergebnisbeschreibung ist für jeden Parameter dessen Verlauf im Gruppenvergleich dargestellt. Signifikante und statistisch gesicherte Unterschiede der Gruppen OvM, OvF, OvMF zur Gruppe Ov sind erwähnt. Sie wurden nach dem Mann, Whitney-Test ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ bestimmt.

In den Abbildungen der einzelnen Parameter sind für jede Gruppe die zu jedem Meßzeitpunkt erreichten Mittelwerte und die Standardabweichung dargestellt.

In den Tabellen sind für jede Gruppe die Zahl der Tiere (n), die Mittelwerte (x), Standardabweichungen (SD) und die Signifikanzen angegeben.

Bei den Signifikanzen bedeutet * signifikant bzw. ** statistisch gesichert gegen die Gruppe Ov.

Alle Einzelwerte der Tabellen sind bis zu einer Stelle nach dem Komma auf - bzw. abgerundet.

EKG:

In jeder Gruppe wurde die Anzahl der Qualitäten der pathologischen Veränderungen für die entsprechenden Zeitpunkte bestimmt, eine Tabelle erstellt und beschrieben.

3. ERGEBNISSE

3.1. Versuchsreihe I

Die hämodynamischen Parameter verhalten sich in der Gruppe R und S gleichsinnig.

Nach Start der Ovalbumininfusion steigen Herzfrequenz, linksventrikulärer systolischer Druck und die Druckanstiegsgeschwindigkeit bis zum +3min-Wert maximal an, um beim +5min-Wert jeweils abzufallen.

1 Minute nach Antigenzweitkontakt ist sowohl in der Gruppe R als auch in der Gruppe S eine Erhöhung des enddiastolischen Drucks festzustellen.

Der PO_2 beträgt 5 Minuten vor Start der Ovalbumininfusion in der Gruppe R 83 (+4) mmHg, in der Gruppe S 552 (+16) mmHg.

Im weiteren Verlauf steigt der PO_2 beim +1min-Wert in der Gruppe S geringgradig auf 527 (+15) mmHg an, um dann abzufallen, während der Sauerstoffpartialdruck in der Gruppe R ab diesem Zeitpunkt bereits kontinuierlich absinkt.

Beim +3min-Wert beträgt der PO_2 in der Gruppe R 19 (+2) mmHg, in der Gruppe S 106 (+44) mmHg.

Die PCO_2 und die pH-Werte verhalten sich nach der Schockauslösung in den beiden Gruppen gleich. Der PCO_2 steigt, der pH-Wert sinkt. Der gemittelte Zeitpunkt für das erstmalige Auftreten von Ischämiezeichen im EKG ist bei der Gruppe R um 3 Minuten 17 Sekunden (+11 sec.), bei der Gruppe S um 3 Minuten 13 Sekunden (+31 sec.). (Vergleiche dazu Tab. 6 und 7).

VERSUCHSREIHE I

Tab. 6

Gruppe R (RAUMLUFT) : n = 7

Zeit (min)	F (1 / min)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	LVdp/dtmax. (mmHg/sec)	PO ₂ (mmHg)	PCO ₂ (mmHg)	pH
	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE
-5	288 +- 9	68 +- 3	0 +- 0	685 +- 74	83 +- 4	31 +- 3	7.48 +- 1.9
0	286 +- 10	70 +- 3	0 +- 0	657 +- 57			
+1	291 +- 11	70 +- 5	4 +- 4.3	700 +- 62	68 +- 3	36 +- 1	7.46 +- 2.0
+2	310 +- 12	102 +- 6	8 +- 2.5	1514 +- 74	45 +- 5	39 +- 2	7.46 +- 1.2
+3	308 +- 14	115 +- 5	11 +- 2.4	1257 +- 128	19 +- 2	47 +- 2	7.38 +- 2.4
+5	145 +- 22	85 +- 14	10 +- 2.1	443 +- 71	10 +- 3	61 +- 4	7.24 +- 0.4

Erstmaliges Auftreten von Ischämiezeichen im EKG um 3 Minuten 17 Sekunden (+- 11 Sekunden).

VERSUCHSREIHE I

Tab. 7

Gruppe S (100% Sauerstoff) : n = 10

Zeit (min)	F (l / min)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	LVdp/dtmax. (mmHg/sec)	PO ₂ (mmHg)	PCO ₂ (mmHg)	pH
	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE	$\bar{x}$ SE
-9	314 +- 9	72 +- 3	0 +- 0	740 +- 48	72 +- 2	35 +- 1	7.49 +- 0.8
-5	310 +- 9	70 +- 4	0 +- 0	695 +- 42	522 +- 16	30 +- 1	7.54 +- 0.9
0	309 +- 9	71 +- 4	0 +- 0	700 +- 37			
+1	315 +- 9	82 +- 8	1 +- 0.6	850 +- 87	527 +- 15	30 +- 2	7.51 +- 0.9
+2	341 +- 7	117 +- 9	5 +- 2.4	1260 +- 97	428 +- 42	36 +- 2	7.44 +- 0.3
+3	276 +- 30	101 +- 9	13 +- 2.4	835 +- 149	106 +- 44	44 +- 3	7.38 +- 0.3
+5	248 +- 27	89 +- 11	13 +- 2.1	530 +- 105	46 +- 5	58 +- 3	7.30 +- 0.2

Erstmaliges Auftreten von Ischämiezeichen im EKG um 3 Minuten 13 Sekunden (+- 31 Sekunden).

3.2. Versuchsreihe II

STERBERATE NACH ANTIGENZWEITKONTAKT:

Der Antigenzweitkontakt führt in der Gruppe Ov dazu, daß beim +6min-Wert 2 von 7 Tieren sterben. In dieser Gruppe erhöht sich die Zahl der verendeten Tiere auf maximal sechs beim +15min-Wert. Ähnlich steigt die Anzahl der verstorbenen Meerschweinchen in der Gruppe OvF beim +7min-Wert von 2 auf 6 von 6 Tieren zum +25min-Wert an.

In der Gruppe OvM ist beim +20min-Wert ein, beim +25min-Wert 3 von 7 Tieren tot.

In der Gruppe OvMF stirbt eins von 7 Tieren 7 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion.

(Vergleiche dazu Tab. 8)

Zeit* (min)	Gruppe Ov n=7	Gruppe OvM n=7	Gruppe OvF n=6	Gruppe OvMF n=7
+ 5				
+ 6	++			
+ 7	+		++	+
+ 8	+		+	
+ 9			++	
+ 10				
+ 15	++			
+ 20		+		
+ 25		++	+	
+ 30				
SUMME	6	3	6	1

*: Zeit in Minuten nach Start der Ovalbumininfusion

Gruppe Ov (Ovalbumin)

Gruppe OvM (Ovalbumin + Mepyramin)

Gruppe OvF (Ovalbumin + FPL 55712)

Gruppe OvMF (Ovalbumin + Mepyramin + FPL 55712)

- Start der Ovalbumininfusion zum Zeitpunkt 0 für 5 Minuten
(Ovalbumin 0,2 % 100ul/min)

- Mepyramin 1mg/kgKG : 5 Minuten vor Start der Ovalbumininfusion

- FPL 55712 10mg/kgKG: 1 Minute vor Start der Ovalbumininfusion

HÄMODYNAMIK:

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz 10 Minuten vor Start der Ovalbumininfusion ist innerhalb der Gruppen Ov, OvM, OvF und OvMF nicht signifikant unterschiedlich.

Im weiteren Verlauf sinkt in den Mepyramin vorbehandelten Gruppen die Frequenz. In der Gruppe OvM von 314,6 (+-18,1) auf 284,9 (+-22,2) und in der Gruppe OvMF von 318,4 (+-8,2) auf 287,4 (+-12,4) Schläge pro min.

Im ersten Fall ist dieser Unterschied zur Gruppe Ov signifikant, im zweiten Fall statistisch gesichert.

1 Minute nach Start der Ovalbumininfusion kommt es bei allen Gruppen zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Dieser Anstieg ist in den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen nicht so hoch, sodaß kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Ov und OvM bzw. Ov und OvMF auftritt.

2 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion ist die Herzschlagrate in der Gruppe OvF signifikant höher als in der Gruppe Ov. Sie beträgt 347,2 (+-22,9) Schläge pro min. im Gegensatz zu 314,1 (+-37,3) Schläge pro min.

3 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion ist bei den Mepyramin-Gruppen OvM und OvMF kein Abfall in der Herzfrequenz zu verzeichnen, während dies bei der Gruppe OvF ohne Unterschied zur Gruppe Ov sichtbar ist. Sie beträgt 319,6 (+-17,0) bzw. 307,6

($\pm 30,5$) in der Gruppe OvM bzw. in der Gruppe OvMF und 249,0 ($\pm 40,3$) in der Gruppe Ov bzw. 275,0 ($\pm 48,8$) in der Gruppe OvF. Die Unterschiede zwischen der Gruppe OvM und OvMF zur Gruppe Ov sind statistisch gesichert. Diese Tendenz setzt sich fort. 5 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion ist die Herzschlagrate in der Gruppe OvM 278,9 ($\pm 38,7$) und in der Gruppe OvMF 288,9 ($\pm 38,9$), in der Gruppe Ov nur noch 159,6 ($\pm 29,0$). Der Vergleich ist jeweils statistisch gesichert. Ebenso ist die Frequenz in der Gruppe OvF mit 203,0 ($\pm 44,0$) Schlägen pro min. signifikant höher als zur selben Minute in der Gruppe Ov.

In den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen bleibt die Herzfrequenz auch nach 10 bzw. 20 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion über 300 Schläge pro min.

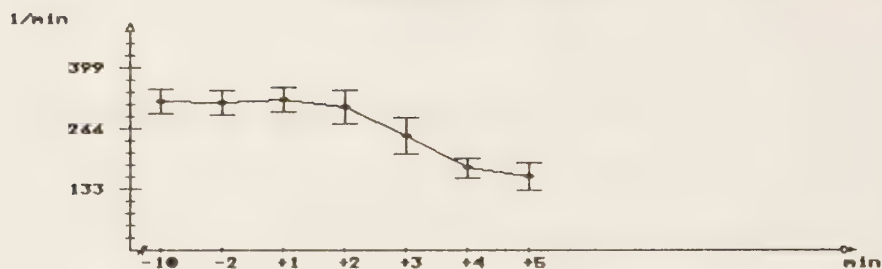
Beim +20min-Wert beträgt die Frequenz in der Gruppe OvM 269,7 ($\pm 46,2$), beim +30min-Wert in der Gruppe OvMF 266,8 ($\pm 39,5$).

Zusammenfassend sieht man in Abb. 2 nach der Schockauslösung einen kurzen, unterschiedlich langanhaltenden Anstieg der Herzfrequenz, auf den in den Gruppen OvM und OvMF kein kontinuierlicher Abfall folgt.

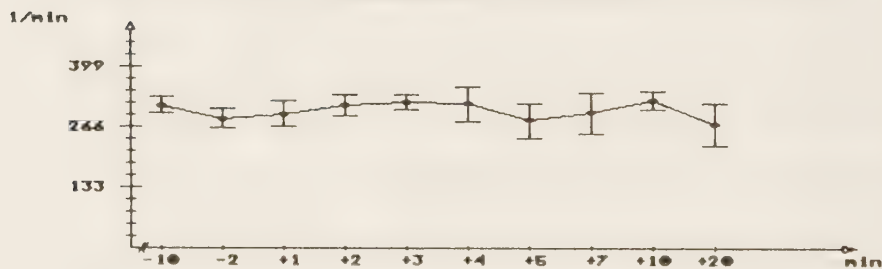
(Vergleiche dazu Tab. 9)

Abb. 2

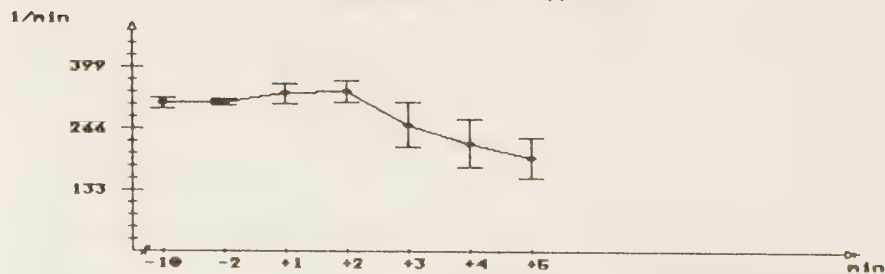
HERZFREQUENZ : Gruppe Ov



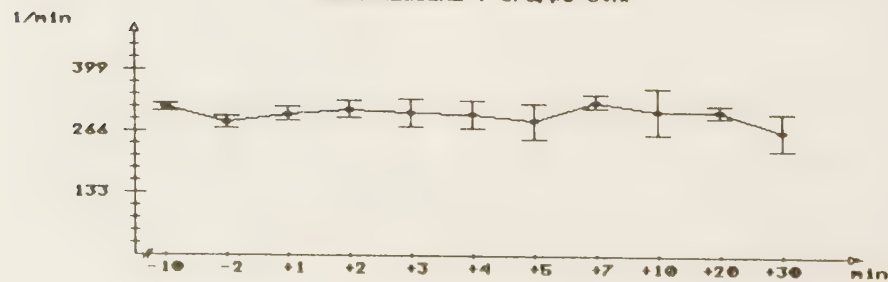
HERZFREQUENZ : Gruppe OvM



HERZFREQUENZ : Gruppe OvF



HERZFREQUENZ : Gruppe OvMF



HERZFREQUENZ F (1/min)

Tab. 9

Zeit (min)		Gruppe Ov n=7	Gruppe OvM n=7	Gruppe OvF n=6	Gruppe OvMF n=7

- 10	$\bar{x}$ SD	327,4 (+26,3)	314,6 (+18,1)	323,0 (+11,5)	318,4 (+8,2)
- 2	$\bar{x}$ SD	324,4 (+26,3)	284,9* (+22,2)	324,5 (+6,1)	287,4** (+12,4)
+ 1	$\bar{x}$ SD	330,0 (+27,8)	295,0* (+28,8)	341,8 (+21,4)	304,9* (+15,6)
+ 2	$\bar{x}$ SD	314,1 (+37,3)	313,4 (+24,3)	347,2* (+22,9)	314,7 (+19,1)
+ 3	$\bar{x}$ SD	249,0 (+40,3)	319,6** (+17,0)	275,0 (+48,8)	307,6** (+30,5)
+ 4	$\bar{x}$ SD	178,9 (+22,5)	315,7** (+39,1)	234,2* (+51,6)	302,4** (+30,9)
+ 5	$\bar{x}$ SD	159,6 (+29,0)	278,6** (+38,7)	203,0* (+44,0)	288,9** (+38,9)
+ 7	$\bar{x}$ SD		295,1 (+43,4)		331,7 (+14,0)
+ 10	$\bar{x}$ SD		322,4 (+20,8)		311,0 (+50,7)
+ 20	$\bar{x}$ SD		269,7 (+46,2)		309,2 (+13,6)
+ 30	$\bar{x}$ SD				266,8 (+39,5)

Gruppe Ov (Ovalbumin)

Gruppe OvM (Ovalbumin + Mepyramin)

Gruppe OvF (Ovalbumin + FPL 55712)

Gruppe OvMF (Ovalbumin + Mepyramin + FPL 55712)

 $\bar{x}$: Mittelwert

SD: Standardabweichung

* : Statistisch signifikant

** : Statistisch gesichert

Linksventrikulärer systolischer Druck:

Vor Beginn der Ovalbumininfusion verändert sich LVSP bei allen Gruppen nicht und beträgt in der Gruppe Ov beim -10min-Wert 69,3 (+-12,6) mmHg und beim -2min-Wert 69,9 (+-13,0) mmHg.

1 Minute nach Start der Ovalbumininfusion steigt bei den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen LVSP weniger stark an als bei der Gruppe Ov und OvF, der Vergleich ist in der Gruppe OvM mit 72,4 (+-8,1) mmHg zur Gruppe Ov mit 86,9 (+-16,3) mmHg signifikant.

Diese Tendenz der LVSP - Erhöhung setzt sich in den Gruppen Ov, OvM und OvMF in der nächsten Minute fort, während LVSP in der Gruppe OvF sinkt. Beim +2min-Wert ist er auf 81,2 (+-27,6) mmHg abgesunken, während er bei der Gruppe Ov 115,2 (+-9,0) mmHg beträgt. Dieser Abfall ist statistisch gesichert.

Ab dem +2min-Wert sieht man in der Gruppe Ov einen kontinuierlichen Abfall im LVSP, während dies in den Gruppen OvM und OvMF nicht erkennbar ist. 5 Minuten nach Ovalbuminstart beträgt LVSP in der Gruppe Ov 79,4 (+-30,9) mmHg, in der Gruppe OvM 105,7 (+-30,2) mmHg und in der Gruppe OvMF 110,3 (+-46,4) mmHg.

In der Gruppe OvF setzt sich der Abfall im LVSP weiter fort und ist am +5min-Wert bei 81,0 (+-33,6) mmHg.

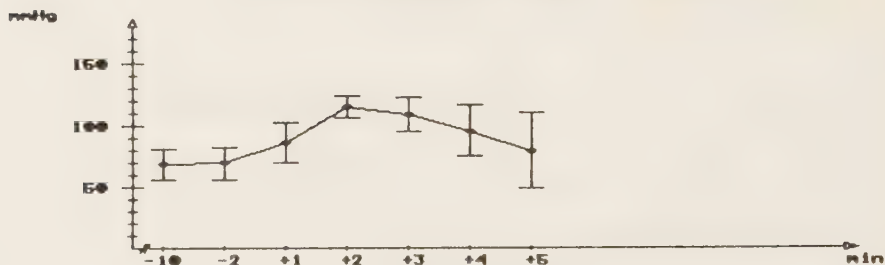
Bei den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen beginnt LVSP erst ab dem +7min-Wert zu sinken, fällt dann ab bis auf 51,0 (+-23,8) mmHg in der Gruppe OvM 20 Minuten nach Ovalbuminstart und 54,2 (+-41,0) mmHg in der Gruppe OvMF 30 Minuten nach Ovalbuminstart.

Zusammenfassend sieht man in Abb. 3 nach der Schockauslösung in allen Gruppen einen Anstieg im LVSP. Dieser hat bei der Gruppe Ov seinen Höhepunkt beim +2min-Wert und wird von einem kontinuierlichen Abfall gefolgt. Dieser Abfall setzt bei der Gruppe OvF deutlich bereits eine Minute früher ein und ist stärker ausgeprägt.

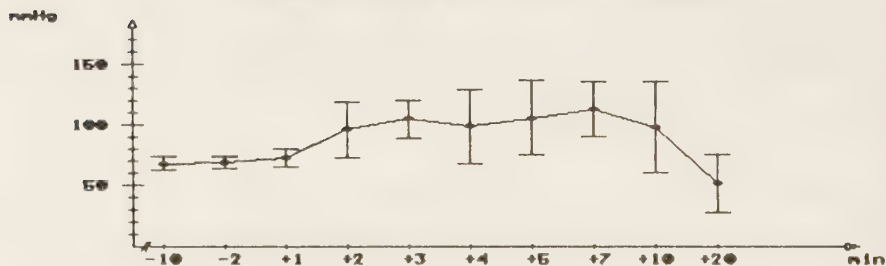
Zum gleichen Zeitraum zeigen die Gruppen OvM und OvMF einen Aufwärtstrend im LVSP. LVSP fällt hier erst viel später ab. (Vergleiche dazu Tab. 10)

Abb. 3

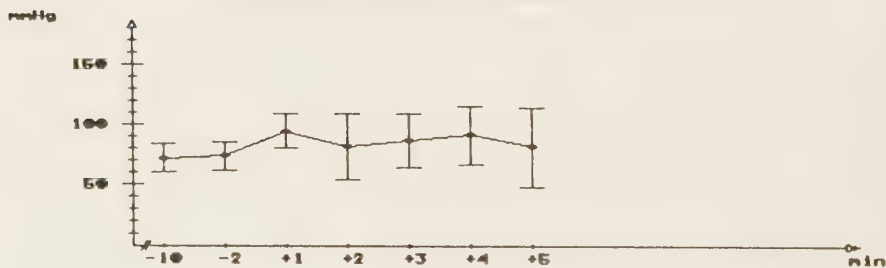
LINKSVENTRIKULÄRER SYS. DRUCK : Gruppe Ov



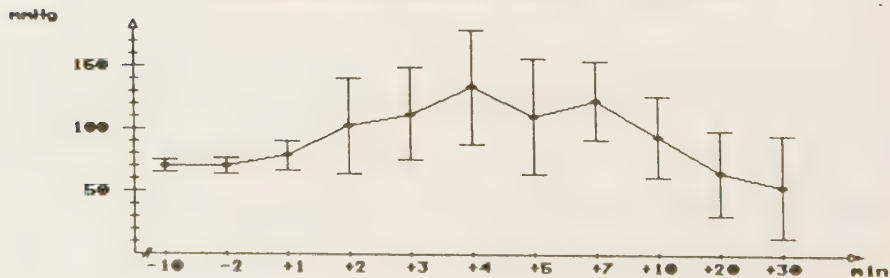
LINKSVENTRIKULÄRER SYS. DRUCK : Gruppe OvH



LINKSVENTRIKULÄRER SYS. DRUCK : Gruppe OvF



LINKSVENTRIKULÄRER SYS. DRUCK : Gruppe OvHF



Zeit (min)		Gruppe Ov n=7	Gruppe OvM n=7	Gruppe OvF n=6	Gruppe OvMF n=7
- 10	$\bar{x}$ SD	69,3 (+12,3)	68,3 (+5,9)	72,0 (+12,0)	70,6 (+5,0)
- 2	$\bar{x}$ SD	69,9 (+13,0)	69,1 (+5,0)	73,5 (+12,3)	70,0 (+6,3)
+ 1	$\bar{x}$ SD	86,9 (+16,3)	72,7* (+8,1)	94,5 (+14,2)	78,6 (+11,9)
+ 2	$\bar{x}$ SD	115,4 (+9,0)	96,1* (+23,5)	81,2** (+27,6)	102,6 (+38,3)
+ 3	$\bar{x}$ SD	108,7 (+13,7)	104,9 (+16,1)	86,7* (+22,8)	111,9 (+36,8)
+ 4	$\bar{x}$ SD	95,6 (+20,7)	98,9 (+30,6)	91,3 (+24,4)	133,6 (+45,8)
+ 5	$\bar{x}$ SD	79,4 (+30,99)	105,7 (+30,3)	81,0 (+33,6)	110,3 (+46,4)
+ 7	$\bar{x}$ SD		113,1 (+22,5)		123,0 (+31,3)
+ 10	$\bar{x}$ SD		98,1 (+37,8)		94,3 (+32,3)
+ 20	$\bar{x}$ SD		51,0 (+23,8)		65,2 (+34,0)
+ 30	$\bar{x}$ SD				54,2 (+40,5)

Gruppe Ov (Ovalbumin)

Gruppe OvM (Ovalbumin + Mepyramin)

Gruppe OvF (Ovalbumin + FPL 55712)

Gruppe OvMF (Ovalbumin + Mepyramin + FPL 55712)

 $\bar{x}$: Mittelwert

SD: Standardabweichung

* : Statistisch signifikant

** : Statistisch gesichert

Linksventrikulärer enddiastolischer Druck:

Eine Erhöhung der LVEDP tritt nur in den Gruppen Ov und OvMF auf und findet sich erst 3 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion. Sie beträgt in der Gruppe Ov 12,3 (+6,4) mmHg und in der Gruppe OvMF 7,0 (+9,4) mmHg.

Beim +4min-Wert erhöht er sich dann auf 14,9 (+4,1) mmHg bzw. auf 8,5 (+6,1) mmHg, um dann auf 14,4 (+4,3) mmHg bzw. auf 7,8 (+5,8) mmHg abzufallen. Die Unterschiede sind je signifikant. (Vergleiche dazu Tab. 11)

LINKSVENTR. ENDDDIASTOLISCHER DRUCK LVEDP (mmHg)

Tab. 11

Zeit (min)		Gruppe Ov	Gruppe OvM	Gruppe OvF	Gruppe OVMF
		n=7	n=7	n=6	n=7

+ 3	$\bar{x}$	12,3		7,0	
	SD	(+6,4)		(+9,5)	
+ 4	$\bar{x}$	14,9		8,5*	
	SD	(+4,1)		(+6,1)	
+ 5	$\bar{x}$	14,4		7,8*	
	SD	(+4,3)		(+5,8)	

Gruppe Ov (Ovalbumin)

Gruppe OvM (Ovalbumin + Mepyramin)

Gruppe OvF (Ovalbumin + FPL 55712)

Gruppe OVMF (Ovalbumin + Mepyramin + FPL 55712)

 $\bar{x}$: Mittelwert

SD: Standardabweichung

* : Statistisch signifikant

** : Statistisch gesichert

Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit:

In allen Gruppen verändert sich $LVdp/dt_{max}$ vor Beginn der Ovalbumininfusion nicht, und beträgt beim -2min-Wert in der Gruppe Ov 582,9 (+109,8) mmHg/s.

1 Minute nach Start der Ovalbumininfusion sieht man in allen Gruppen eine Erhöhung in der $LVdp/dt_{max}$.

Diese Erhöhung ist in den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen weniger stark, bei der Gruppe OvF deutlicher ausgeprägt. Beim +1min-Wert beträgt $LVdp/dt_{max}$ in der Gruppe Ov 1014,3 (+344,9) mmHg/s, in der Gruppe OvM 685,7 (+239,3) mmHg/s, in der Gruppe OvMF 807,1 (+192,4) mmHg/s und in der Gruppe OvF 1350,0 (+209,8) mmHg/s. Der Unterschied zwischen der Gruppe Ov und der Gruppe OvM bzw. der Gruppe OvF ist signifikant.

Beim +2min-Wert steigt $LVdp/dt_{max}$ in allen Gruppen mit Ausnahme der Gruppe OvF weiter an. Zu diesem Zeitpunkt beträgt $LVdp/dt_{max}$ in der Gruppe Ov 1342,8 (+359,9) mmHg/s und in der Gruppe OvF 975,0 (+473,0) mmHg/s.

Ab dem +2min-Wert in der Gruppe Ov, bereits ab dem +1min-Wert in der Gruppe OvF ist ein kontinuierlicher Abfall in $LVdp/dt_{max}$ zu verzeichnen. Dieser Abfall ist in den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen nicht sichtbar. Der Unterschied zwischen der Gruppe Ov und der Gruppe OvM ist beim +3min-Wert signifikant, zur gleichen Minute zur Gruppe OvMF statistisch gesichert. Der Vergleich zwischen den Gruppen Ov und OvM bzw. OvMF für die nächsten beiden Minuten ist ebenfalls statistisch gesichert. Beim +5min-Wert

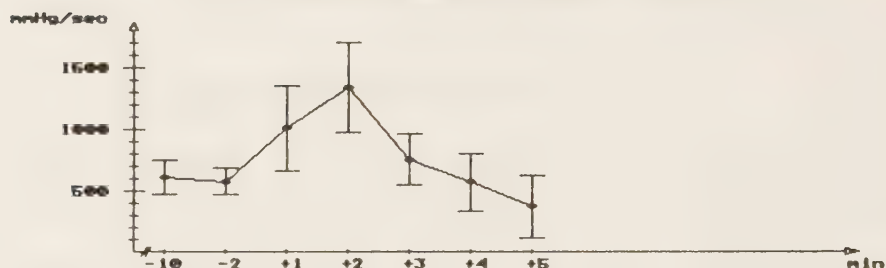
beträgt $LVdp/dt_{max}$ in der Gruppe Ov 371,4 (+-258,0) mmHg/s, in der Gruppe OvF 541,7 (+-490,3) mmHg/s, in der Gruppe OvM 1050,0 (+-332,9) mmHg/s und in der Gruppe OvMF 1121,4 (+-540,0) mmHg/s.

In den Gruppen OvM und OvMF ist ein Abfall in $LVdp/dt_{max}$ erst ab dem +7min-Wert festzustellen. Beim +20min-Wert beträgt $LVdp/dt_{max}$ in der Gruppe OvM 296,7 (+-108,9) mmHg/s und beim +30min-Wert in der Gruppe OvMF 466,7 (+-432,0) mmHg/s.

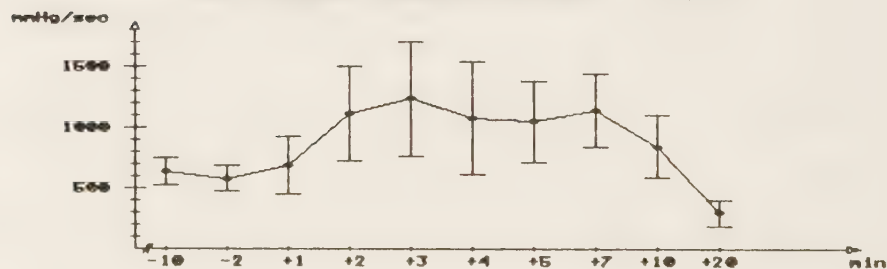
Zusammenfassend sieht man in der Abb. 4 nach der Schockauslösung in allen Gruppen einen Anstieg im $LVdp/dt_{max}$, der in der Gruppe Ov seinen Höhepunkt beim +2min-Wert hat. Ab dann ist ein kontinuierlicher Abfall zu verzeichnen, der ebenfalls in der Gruppe OvF zu sehen ist, jedoch bereits eine Minute früher einsetzt.

In den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen tritt der Abfall in $LVdp/dt_{max}$ erst viel später auf.
(Vergleiche dazu Tab. 12)

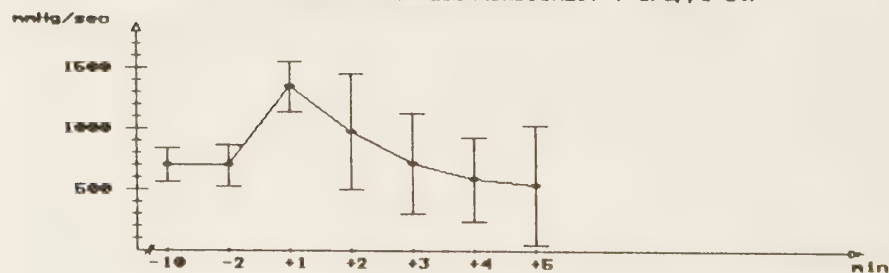
MAX. DRUCKANSTIEGSGESCHWINDIGKEIT : Gruppe Ov



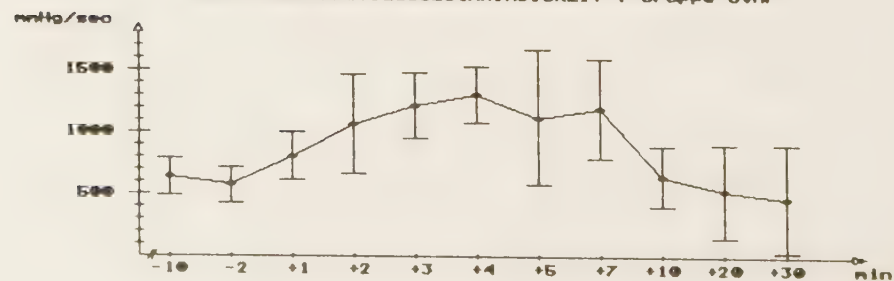
MAX. DRUCKANSTIEGSGESCHWINDIGKEIT : Gruppe OvH



MAX. DRUCKANSTIEGSGESCHWINDIGKEIT : Gruppe OvF



MAX. DRUCKANSTIEGSGESCHWINDIGKEIT : Gruppe OvHF



MAX. DRUCKANSTIEGSGESCHWINDIGKEIT $LVdp/dt_{max}$ (mmHg/sec.) Tab.12

Zeit (min)		Gruppe Ov	Gruppe OvM	Gruppe OvF	Gruppe OvMF
		n=7	n=7	n=6	n=7
- 10	$\bar{x}$	614,3	642,9	700,0	642,9
	SD	(+134,5)	(+113,9)	(+137,8)	(+151,2)
- 2	$\bar{x}$	582,9	578,6	700,0	571,4
	SD	(+109,8)	(+107,5)	(+170,3)	(+146,8)
+ 1	$\bar{x}$	1014,3	685,7*	1350,0*	807,1
	SD	(+344,9)	(+239,3)	(+209,8)	(+192,4)
+ 2	$\bar{x}$	1342,9	1114,3	975,0	1064,3
	SD	(+359,9)	(+385,9)	(+473,0)	(+404,9)
+ 3	$\bar{x}$	757,1	1235,7*	716,7	1214,3**
	SD	(+207,0)	(+473,2)	(+410,7)	(+260,9)
+ 4	$\bar{x}$	572,9	1078,6**	583,3	1307,1**
	SD	(+230,3)	(+458,1)	(+343,0)	(+228,1)
+ 5	$\bar{x}$	371,4	1050,0**	541,7	1121,4**
	SD	(+258,0)	(+333,0)	(+490,3)	(+539,9)
+ 7	$\bar{x}$		1142,9		1191,7
	SD		(+300,6)		(+398,0)
+ 10	$\bar{x}$		842,9		643,3
	SD		(+257,3)		(+241,9)
+ 20	$\bar{x}$		296,7		525,0
	SD		(+108,9)		(+379,1)
+ 30	$\bar{x}$				466,7
	SD				(+432,0)

Gruppe Ov (Ovalbumin)

Gruppe OvM (Ovalbumin + Mepyramin)

Gruppe OvF (Ovalbumin + FPL 55712)

Gruppe OvMF (Ovalbumin + Mepyramin + FPL 55712)

 $\bar{x}$: Mittelwert

SD: Standardabweichung

* : Statistisch signifikant

** : Statistisch gesichert

Systolischer Aortendruck:

Vor Beginn der Ovalbumininfusion verändert sich der systolische Aortendruck nicht. Er beträgt beim -2min-Wert in der Gruppe Ov 69,1 (+-11,5) mmHg.

1 Minute nach Start der Ovalbumininfusion kommt es zu einem Anstieg von $P_{a,yy}$ in allen Gruppen, der allerdings in den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen weniger stark ausgeprägt ist. Beim +1min-Wert liegt $P_{a,yy}$ in der Gruppe Ov bei 86,0 (+-15,0) mmHg und in der Gruppe OvM bei 72,3 (+-7,8) mmHg. Dieser Unterschied ist signifikant.

2 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion steigt $P_{a,yy}$ bei allen Gruppen außer der Gruppe OvF weiterhin an. $P_{a,yy}$ beträgt in der Gruppe Ov beim +2min-Wert 114,0 (+-7,8) mmHg, in der Gruppe OvM 86,3 (+-16,3) mmHg, in der Gruppe OvMF 79,9 (+-20,6) mmHg.

Der Vergleich hierfür ist statistisch gesichert.

Beim +2min-Wert liegt $P_{a,yy}$ bei 81,0 (+-32,7) mmHg und ist signifikant unterschiedlich zum Vergleichswert in der Gruppe Ov.

Ab dem +2min-Wert setzt in der Gruppe Ov ein kontinuierlicher Abfall in $P_{a,yy}$ ein. Auch in der Gruppe OvF fällt $P_{a,yy}$ ab.

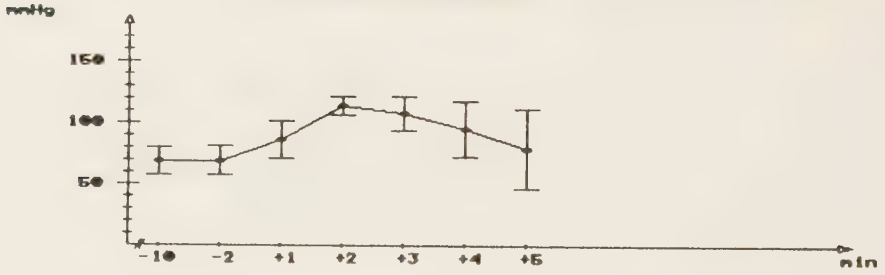
In den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen ist ein Aufwärtstrend zu verzeichnen. Beim +5min-Wert beträgt $P_{a,yy}$ in der Gruppe Ov 78,6 (+-32,2) mmHg, in der Gruppe OvM 93,9 (+-21,6) mmHg, in der Gruppe OvMF 94,0 (+-37,6) mmHg und in der Gruppe OvF 82,0 (+-37,4) mmHg.

Hier fällt $P_{a,y,s}$ erst ab dem +7min-Wert deutlich ab. Er beträgt in der Gruppe OvM beim +20min-Wert 39,8 (+-14,6) mmHg und in der Gruppe OvMF beim +30min-Wert 51,5 (+-42,6) mmHg.

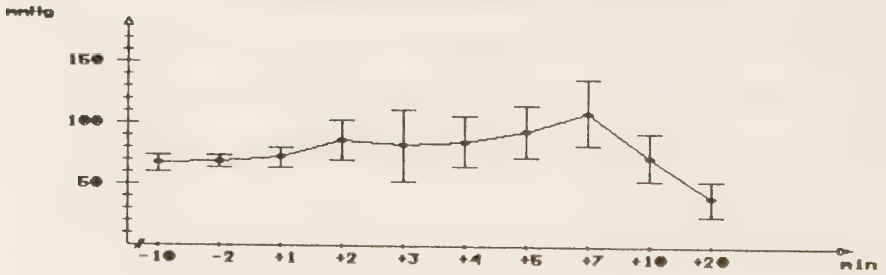
Zusammenfassend sieht man in Abb. 5 nach der Schockauslösung in allen Gruppen eine Erhöhung im $P_{a,y,s}$, die in der Gruppe Ov ihren Höhepunkt beim +2min-Wert hat. Von da an fällt $P_{a,y,s}$ in dieser Gruppe kontinuierlich ab. Ein ähnlich verlaufender Abfall im $P_{a,y,s}$ setzt bei der Gruppe OvF bereits eine Minute früher ein. Bei den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen tritt ein Absinken im $P_{a,y,s}$ erst viel später auf.
(Vergleiche dazu Tab. 13)

Abb. 5

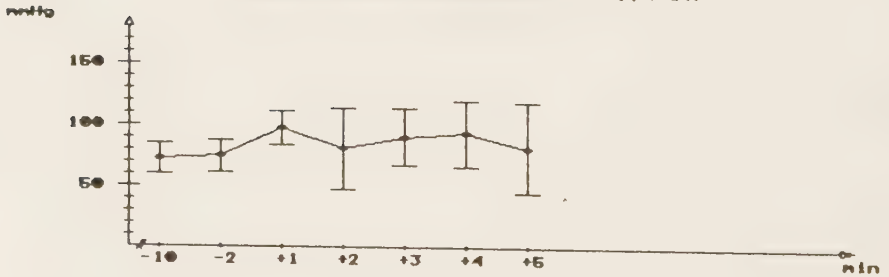
SYSTOLISCHER AORTENDRUCK : Gruppe Ov



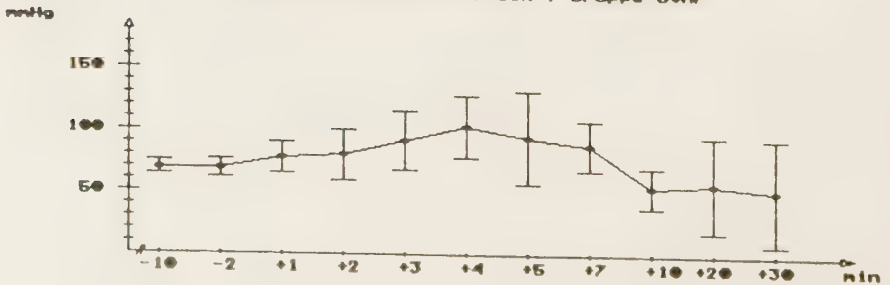
SYSTOLISCHER AORTENDRUCK : Gruppe OvH



SYSTOLISCHER AORTENDRUCK : Gruppe OvF



SYSTOLISCHER AORTENDRUCK : Gruppe OvHF



SYSTOLISCHER AORTENDRUCK Pa_{sys} (mmHg)

Tab. 13

Zeit (min)		Gruppe Ov n=7	Gruppe OvM n=7	Gruppe OvF n=6	Gruppe OvMF n=7
- 10	$\bar{x}$	68,6	67,1	72,8	69,1
	SD	(+11,5)	(+6,6)	(+13,0)	(+5,8)
- 2	$\bar{x}$	69,1	69,1	75,0	69,0
	SD	(+12,0)	(+5,0)	(+13,0)	(+7,1)
+ 1	$\bar{x}$	86,0	72,3*	97,6	77,7
	SD	(+15,0)	(+7,8)	(+13,4)	(+12,2)
+ 2	$\bar{x}$	114,0	86,3**	81,0*	79,9**
	SD	(+7,8)	(+16,3)	(+32,7)	(+20,6)
+ 3	$\bar{x}$	107,6	82,1*	90,8	91,7
	SD	(+13,9)	(+29,6)	(+22,8)	(+23,6)
+ 4	$\bar{x}$	95,0	85,7	93,6	102,9
	SD	(+22,5)	(+21,0)	(+26,6)	(+24,9)
+ 5	$\bar{x}$	78,6	93,9	82,0	94,0
	SD	(+32,5)	(+21,6)	(+37,4)	(+37,6)
+ 7	$\bar{x}$		109,4		88,0
	SD		(+27,0)		(+20,3)
+ 10	$\bar{x}$		73,1		54,2
	SD		(+19,3)		(+16,2)
+ 20	$\bar{x}$		39,8		56,8
	SD		(+15,0)		(+38,4)
+ 30	$\bar{x}$				51,5
	SD				(+42,6)

Gruppe Ov (Ovalbumin)

Gruppe OvM (Ovalbumin + Mepyramin)

Gruppe OvF (Ovalbumin + FPL 55712)

Gruppe OvMF (Ovalbumin + Mepyramin + FPL 55712)

 $\bar{x}$: Mittelwert

SD: Standardabweichung

* : Statistisch signifikant

** : Statistisch gesichert

Diastolischer Aortendruck:

Vor Beginn der Ovalbumininfusion verändert sich der diastolische Aortendruck nicht. Er beträgt beim -2min-Wert in der Gruppe Ov 41,0 (+9,6) mmHg.

1 Minute nach Start der Ovalbumininfusion kommt es in allen Gruppen zu einem Anstieg von $P_{a_{11}}$, der allerdings in den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen weniger stark ausgeprägt ist. Beim +1min-Wert liegt $P_{a_{11}}$ in der Gruppe Ov bei 52,6 (+13,2) mmHg und in der Gruppe OvM bei 43,0 (+6,0) mmHg. Dieser Unterschied ist signifikant.

2 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion steigt der $P_{a_{11}}$ in der Gruppe Ov weiterhin stark an. In den Gruppen OvM und OvMF fällt er dagegen leicht, in der Gruppe OvF stark ab. Die Vergleiche sind jeweils statistisch gesichert. $P_{a_{11}}$ beträgt in der Gruppe Ov beim +2min-Wert 74,9 (+7,6) mmHg, in der Gruppe OvM 41,9 (+10,2) mmHg, in der Gruppe OvMF 42,3 (+11,1) mmHg und in der Gruppe OvF 42,6 (+21,7) mmHg.

Ab dem +2min-Wert setzt bei der Gruppe Ov ein kontinuierlicher Abfall im $P_{a_{11}}$ ein. Auch in der Gruppe OvF fällt $P_{a_{11}}$ ab. In den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen ist dagegen ein Aufwärtstrend zu erkennen. Beim +5min-Wert beträgt $P_{a_{11}}$ in der Gruppe Ov 43,4 (+15,8) mmHg, in der Gruppe OvM 57,0 (+7,8) mmHg, in der Gruppe OvMF 58,9 (+23,1) mmHg und in der Gruppe OvF 40,8 (+22,1) mmHg.

Hier fällt $P_{a_{11}}$ erst ab dem +7min-Wert deutlich ab. Er beträgt in der Gruppe OvM beim +20min-Wert 26,5 (+-14,2) mmHg und in der Gruppe OMF beim +30min-Wert 34,0 (+-32,2) mmHg.

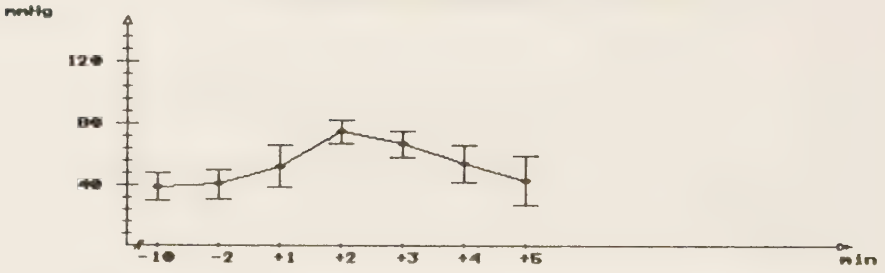
Zusammenfassend sieht man in der Abb. 6 nach der Schockauslösung in allen Gruppen eine Erhöhung von $P_{a_{11}}$, die in der Gruppe Ov ihren Höhepunkt beim +2min-Wert hat. Von da an fällt $P_{a_{11}}$ in dieser Gruppe kontinuierlich ab. Ein ähnliches verlaufendes Absinken des $P_{a_{11}}$ beginnt in der Gruppe OvF bereits eine Minute früher.

In den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen tritt ein Absinken im $P_{a_{11}}$ erst viel später auf.

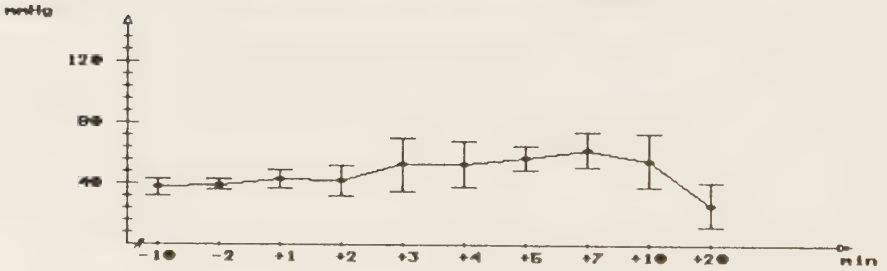
(Vergleiche dazu Tab. 14)

Abb. 6

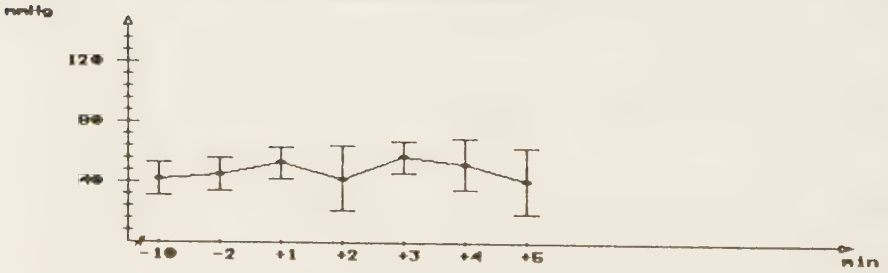
DIASTOLISCHER AORTENDRUCK : Gruppe Dv



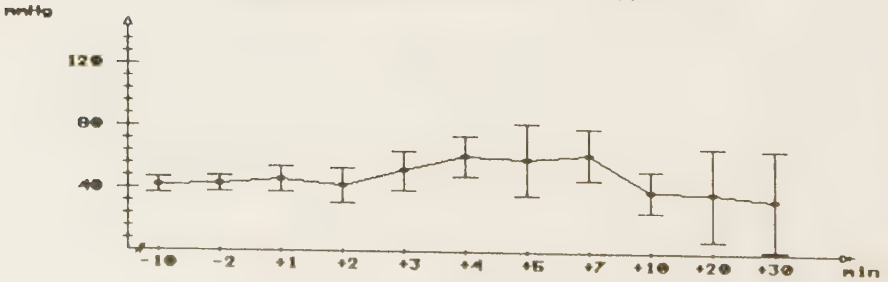
DIASTOLISCHER AORTENDRUCK : Gruppe DvH



DIASTOLISCHER AORTENDRUCK : Gruppe DvF



DIASTOLISCHER AORTENDRUCK : Gruppe DvHF



DIASTOLISCHER AORTENDRUCK P_{a11a} (mmHg)

Tab. 14

Zeit (min)		Gruppe Ov n=7	Gruppe OvM n=7	Gruppe OvF n=6	Gruppe OvMF n=7

- 10	$\bar{x}$	39,3	37,9	42,6	42,0
	SD	(+8,9)	(+5,5)	(+11,0)	(+5,2)
- 2	$\bar{x}$	41,0	39,3	45,2	42,9
	SD	(+9,6)	(+3,5)	(+10,7)	(+5,2)
+ 1	$\bar{x}$	52,6	43,0	52,8	46,3
	SD	(+13,2)	(+6,0)	(+10,7)	(+7,9)
+ 2	$\bar{x}$	74,9	51,9**	42,6**	42,3**
	SD	(+7,6)	(+10,2)	(+21,7)	(+11,1)
+ 3	$\bar{x}$	66,9	53,0	56,8	51,7*
	SD	(+8,6)	(+17,6)	(+10,5)	(12,4)
+ 4	$\bar{x}$	54,1	52,9	52,2	61,2
	SD	(+12,1)	(+14,9)	(+17,3)	(+13,4)
+ 5	$\bar{x}$	43,4	57,0	40,8	58,9
	SD	(+15,8)	(+7,8)	(+20,1)	(+23,1)
+ 7	$\bar{x}$		62,3		62,7
	SD		(+11,5)		(+16,2)
+ 10	$\bar{x}$		55,3		39,3
	SD		(+17,6)		(+12,8)
+ 20	$\bar{x}$		26,5		37,8
	SD		(+14,2)		(+29,7)
+ 30	$\bar{x}$				34,0
	SD				(+32,2)

Gruppe Ov (Ovalbumin)

Gruppe OvM (Ovalbumin + Mepyramin)

Gruppe OvF (Ovalbumin + FPL 55712)

Gruppe OvMF (Ovalbumin + Meparamin + FPL 55712)

 $\bar{x}$: Mittelwert

SD: Standardabweichung

* : Statistisch signifikant

** : Statistisch gesichert

Herzminutenvolumen:

Vor dem Beginn der Ovalbumininfusion verändert sich das HZV nicht und beträgt beim -2min-Wert in der Gruppe Ov 313,1 (+-35,1) ml/min/kgKG.

2 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion fällt das HZV in den Gruppen Ov und OvF stark ab, während es in der Gruppe OvM leicht sinkt, und in der Gruppe OvMF sogar steigt. Das HZV beträgt beim +2min-Wert in der Gruppe Ov 279,7 (+-192,2) ml/min/kgKG. In der Gruppe OvF 282,8 (+-271,2) ml/min/kgKG, in der Gruppe OvM 322,4 (+-102,2) ml/min/kgKG und in der Gruppe OvMF 323,9 (+-105,1) ml/min/kgKG.

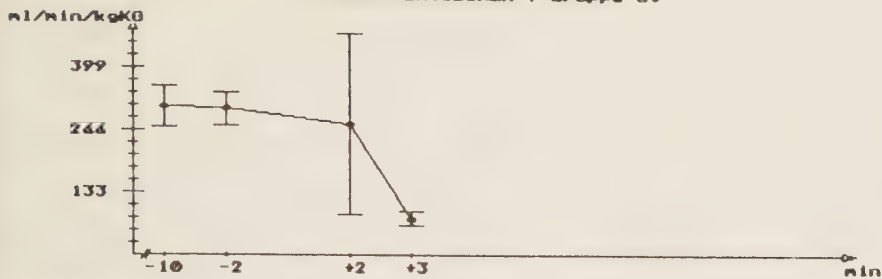
3 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion fällt das HZV in allen Gruppen ab. Jedoch ist dieses Absinken in den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen nicht so ausgeprägt, daß ein statistisch gesicherter Unterschied zur Gruppe Ov entsteht.

Beim +3min-Wert beträgt das HZV in der Gruppe Ov 78,5 (+-16,4) ml/min/kgKG, in der Gruppe OvM 241,0 (+-97,9) ml/min/kgKG, in der Gruppe OvMF 211,3 (+-79,4) ml/min/kgKG und in der Gruppe OvF 155,3 (+-159,8) ml/min/kgKG.

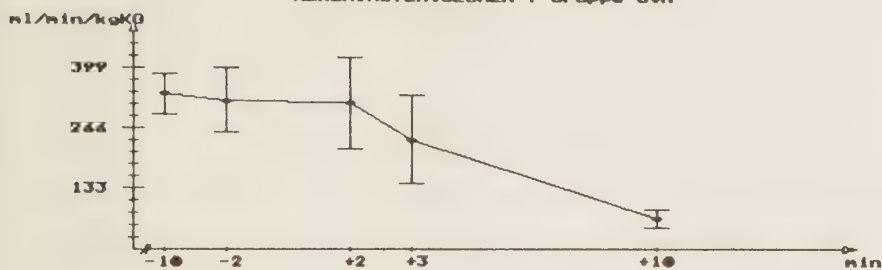
In den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen ist 10 bzw. 30 Minuten nach Start der Ovalbumininfusion ein HZV noch meßbar. Es liegt beim +10min-Wert in der Gruppe OvF bei 66,4 (+-19,2) ml/min/kgKG, beim +30min-Wert in der Gruppe OMF bei 46,4 (+-17,7) ml/min/kgKG. (Vergleiche dazu Abb. 7 und Tab. 15)

Abb. 7

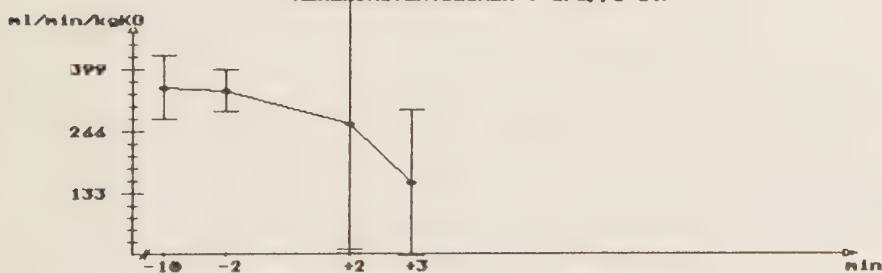
HERZMINUTENVOLUMEN : Gruppe Ov



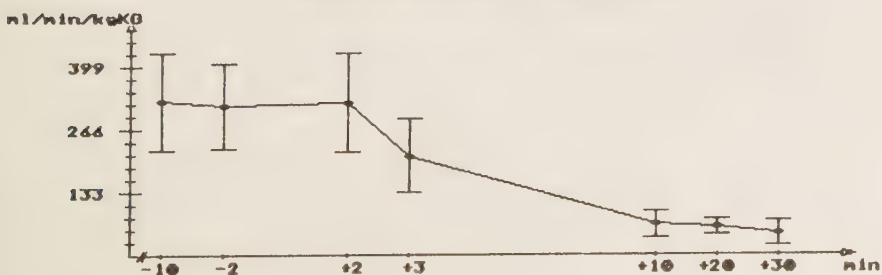
HERZMINUTENVOLUMEN : Gruppe OvH



HERZMINUTENVOLUMEN : Gruppe OvF



HERZMINUTENVOLUMEN : Gruppe OvHF



HERZMINUTENVOLUMEN HZV (ml/min/kgKG)

Tab. 15

Zeit (min)		Gruppe Ov n=7	Gruppe OvM n=7	Gruppe OvF n=6	Gruppe OvMF n=7
- 10	$\bar{x}$	316,0	342,0	361,7	327,1
	SD	(+-42,8)	(+-46,0)	(+-69,5)	(+-104,3)
- 2	$\bar{x}$	313,1	328,0	354,8	316,9
	SD	(+-35,1)	(+-71,1)	(+-44,6)	(+-90,8)
+ 2	$\bar{x}$	279,7	322,4	282,8	323,9
	SD	(+-192,2)	(+-102,2)	(+-271,2)	(+-105,1)
+ 3	$\bar{x}$	78,5	241,0**	155,3	211,3**
	SD	(+-16,4)	(+-97,9)	(+-159,8)	(+-79,4)
+ 10	$\bar{x}$		66,4		66,0
	SD		(+-19,2)		(+-28,7)
+ 20	$\bar{x}$				60,2
	SD				(+-17,7)
+ 30	$\bar{x}$				46,2
	SD				(+-27,5)

Gruppe Ov (Ovalbumin)

Gruppe OvM (Ovalbumin + Mepyramin)

Gruppe OvF (Ovalbumin + FPL 55712)

Gruppe OvMF (Ovalbumin + Mepyramin + FPL 55712)

 $\bar{x}$: Mittelwert

SD: Standardabweichung

* : Statistisch signifikant

** : Statistisch gesichert

EKG:

Sinustachykardien treten nur in den Gruppen Ov und OvF auf.

Sie sind in der Gruppe Ov um den +2min-Wert bei 6 von 8, in der Gruppe OvF bei einem von 7 Tieren vorhanden.

Ventrikuläre Extrasystolen beginnen in den Gruppen Ov und OvF beim +2min-Wert, in den Mepyramin-vorbehandelten Gruppen eine Minute später. Beim +4min-Wert haben 3 von 8 Tiere in der Gruppe Ov, 2 von 7 Tiere in der Gruppe OvF und je eins von 7 Tieren in den Gruppen OvM und OvMF ventrikuläre Extrasystolen.

A-V-Blöcke III. Grades treten in der Gruppe OvM am spätesten auf. Beim +5min-Wert findet sich diese Überleitungsstörung in der Gruppe Ov bei 8 von 8 Tieren, in der Gruppe OVF bei 6 von 7 Tieren, in der Gruppe OvM bei 2 von 7 Tieren und in der Gruppe OvM bei 4 von 7 Tieren.

Erstickungs-T sieht man bei den Gruppen Ov und OvF am häufigsten zwischen dem +3 und +7min-Wert, während sie bei den anderen Gruppen erst später auftreten.

Die Häufigkeit des Auftretens von ST-Hebungen in den verschiedenen Gruppen verhält sich ähnlich wie die Ersickungs-T.

(Vergleiche dazu Tab. 16)

D. Diskussion

1. VERSUCHSREIHE I

Bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp ist beinahe regelmäßig, wenn auch in unterschiedlichen Ausmaß, das kardiovaskuläre System beteiligt: So wird klinisch meist ein leichter Frequenz- und Blutdruckanstieg beobachtet. Im schlimmsten Falle kann sich jedoch das Vollbild eines anaphylaktischen Schocks entwickeln, der ohne rechtzeitige therapeutische Maßnahmen mit einer hohen Mortalität behaftet ist.

In der älteren Literatur wird berichtet, daß dieser Zusammenbruch der Herz-Kreislauffunktion zum einem auf eine schlagartig einsetzende periphere Vasodilatation, zum anderen auf eine Beeinträchtigung des respiratorischen Systems (Bronchospasmus) zurückzuführen ist (8,39,163,185). Seit den umfangreichen tierexperimentellen Untersuchungen von G. Feigen et al. (53), die an isoliert perfundierten, sensibilisierten Meerschweinchenherzen durchgeführt wurden, ist bekannt, daß auch direkt am Herzen allergische Reaktionen ausgelöst werden können. Das Vollbild der 'kardialen Anaphylaxie', ein Begriff der erstmals von G. Feigen geprägt wurde, ist gekennzeichnet durch Herzrhythmusstörungen, Beeinträchtigung der Myokardkontraktilität und ausgeprägten Koronarspasmen (2,47,105,106). In der Grundlagenforschung dient zwischenzeitlich das Herz als Modellorgan zur Klärung der Pathophysiologie allergischer Reaktionen (97).

Es erhebt sich zwangsläufig die Frage, ob in vitro-Versuche am isoliert perfundierten Herzen repräsentativ sind für die in vivo-Bedingungen. Man darf bezweifeln, daß pathophysiologische Vorgänge, die am isolierten Organ induziert werden, ohne weiteres auch auf die Verhältnisse im gesamten, intakten Organismus übertragen werden sollen. Zum einen verfügt bekanntlich der gesamte Organismus über wesentlich mehr Gegenregulationsmechanismen als das isolierte Organ. Andererseits werden im gesamten Organismus weitaus größere Mengen anaphylaktischer Mediatoren freigesetzt, die ubiquitär wirken und mehrere Organsysteme involvieren. Diese pathophysiologische Bedeutung für die in vivo-Verhältnisse ist daher nur durch die Summation schädlicher Wirkungen an den einzelnen Organsystemen zu erklären. Im Falle der Anaphylaxie sind neben direkten kardial schädlichen Wirkungen auch periphere Kreislauffeffekte und insbesondere die oben beschriebenen respiratorischen Effekte, wie z.B. die Induktion eines Bronchospasmus zu diskutieren. Ein zentrales Anliegen der vorliegenden Untersuchungen war daher die Klärung der Frage, in welchem Ausmaß das kardiovaskuläre System während systemischer anaphylaktischer Reaktionen beeinträchtigt wird. Dabei sollte insbesondere geklärt werden, ob primär eine respiratorische Störung und arterielle Hypoxie zu einer kardialen Funktionsstörung führt, oder ob das Herz direkt als "Zielorgan" der Anaphylaxie geschädigt wird.

Charakterisierung hämodynamischer Effekte während systemischer anaphylaktischer Reaktionen

Eine zentral-venöse Verabreichung von Ovalbumin führte bei allen sensibilisierten Tieren nach wenigen Minuten zu einer schweren kardialen Funktionsstörung. Innerhalb 15 Minuten waren 6 von 7 Tieren unter dem Vorbild eines Herz-Kreislauf-Schocks verstorben (Tab.8).

Bei den sensibilisierten Tieren kam es nach einer Minute zu einem kurzen Anstieg des linksventrikulären dp/dt . Nach 3 Minuten stieg der enddiastolische linksventrikuläre Druck an (Tab.11), was als Zeichen eines beginnenden kardialen Pumpversagens zu werten ist. Im gleichen Zeitraum fiel das Herzminutenvolumen signifikant ab.

Simultane EKG-Registrierung zeigten während dieser Phase schwere Ischämiereaktionen des Myokards (Erstickung-T, ST-Hebung bzw. -Senkung). Das EKG zeigte darüberhinaus Rhythmusstörung, meist im Sinne von AV-Blockierung: Innerhalb 5 Minuten fiel die Herzfrequenz um 100% ab.

Das früh einsetzende kardiale Pumpversagen ist nicht auf eine periphere arterielle Vasodilatation zurückzuführen, da während der Initialphase der Blutdruck anstieg und erst 5 Minuten wieder auf den Ausgangswert abfiel.

Unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen in vitro-Befunde dürfte die im EKG dokumentierte Myokardischämie möglicherweise als Folge hämodynamisch relevanter Koronarspasmen

zu interpretieren sein. Gegen diese Interpretation könnte man jedoch einwenden, daß bei diesem Versuchsaufbau die respiratorische Situation nicht berücksichtigt wurde. So könnte die Myokardischämie prinzipiell auch Folge einer Beeinträchtigung des respiratorischen Systems und arteriellen Hypoxie sein. Um diese Möglichkeit zu überprüfen, wurde eine randomisierte Studie unter Berücksichtigung der arteriellen Blutgase durchgeführt (Versuchsreihe I). Es wurden zwei Kollektive von sensibilisierten Meerschweinchen gebildet. Das erste Kollektiv wurde mit Raumluft beatmet (Gruppe R). Das zweite Kollektiv (Gruppe S) wurde bereits 9 Minuten vor der Ovalbumingabe und während der folgenden Versuchsdauer mit 100% Sauerstoff beatmet um eine früh-einsetzende arterielle Hypoxie zu verhindern. Außerdem wurden die Tiere dieses Kollektivs hyperventiliert um einer respiratorischer Azidose entgegen zu wirken.

Bei den Tieren, die mit Raumluft beatmet wurden, trat bereits während der frühen Phase der Anaphylaxie eine schwere respiratorische Insuffizienz auf: Innerhalb von 3 Minuten kam es zu einem drastischen Abfall des arteriellen PO_2 (19 ± 2 mmHg) und zu einem Anstieg des arteriellen PCO_2 (47 ± 2 mmHg). Somit bildete sich die arterielle Hypoxie synchron zu der kardialen Funktionsstörung aus, erkenntlich an dem Anstieg des enddiastolischen linksventrikulären Druckes und zu den im EKG dokumentierten Ischämiezeichen. Die Myokardischämie könnte demnach durchaus Folge einer arteriellen Hypoxie sein.

Im Falle einer Beatmung mit reinem Sauerstoff konnte jedoch das Auftreten der arteriellen Hypoxie deutlich verzögert werden: Der Sauerstoffpartialdruck fiel nach 3 Minuten auf nur 106 mmHg ab und lag nach 5 Minuten noch bei 46 ± 5 mmHg. Die kardiale Schädigung konnte jedoch keineswegs verhindert werden. Auch hier hatten sich innerhalb von 3 Minuten elektrokardiographisch signifikante Ischämiezeichen ausgebildet. Auch konnte ebensowenig das früh einsetzende kardiale Pumpversagen (Anstieg des LVEDP) verhindert werden.

Durch die in vivo-Studie konnte somit ein neues tierexperimentelles Schockmodell charakterisiert werden. Es konnte nachgewiesen werden, daß während systemischer Immunüberreaktion auch unabhängig von einer respiratorischen Störung eine Myokardischämie und eine akute Herzinsuffizienz auftreten kann. Das Herz kann somit als Zielorgan der Anaphylaxie angesehen werden. Die im EKG dokumentierten Ischämiezeichen dürften wohl am ehesten Folge hämodynamisch relevanter Koronarspasmen sein.

2. VERSUCHSREIHE II

Einfluß der histaminergen H_1 -Rezeptor und Leukotrienrezeptor-blockade auf die systemische Immunüberreaktion

Der Pathomechanismus der Typ-I-Allergie ist komplex und in den Einzelheiten noch nicht aufgeklärt. Bei humoralen Allergien regt ein Antigen die Produktion nicht-präzipitierender Antikörper (IGE) an, die im gesamten Organismus zirkulieren und sich an Mastzellen und basophilen Leukozyten anlagern. Die Reaktion dieser Antikörper mit dem entsprechenden Antigen führt zu einer Mastzelldegranulation und damit zu einer Freisetzung von biologisch aktiven Substanzen, wie z.B. Histamin. Während einer systemischen Immunüberreaktion kann der Histamin-Plasmaspiegel um das 1000-fache der Norm ansteigen (116,120). Dieses biogene Amin wirkt ubiquitär an verschiedenen Organsystemen. Histamin steigert die Permeabilität der Kapillaren und führt zu einem Übertritt von Plasma in das Gewebe. Klinisch gefürchtet sind ferner ein erheblicher bronchokonstriktorischer und vasodilatatorischer Effekt.

Auch am Herzen konnten Direkt-Histamineffekte nachgewiesen werden: Zwischenzeitlich kann es als gesichert angesehen werden, daß am Sarkolem histaminerge H_2 -Rezeptoren existieren, die über eine Aktivierung der Adenylatzyklase analog zum beta-Rezeptor-system zu einer maximalen Steigerung der myokardialen Kontraktilität führen (13). Darüberhinaus wird Histamin durch Stimulation von H_2 -Rezeptoren des Reizleitungsystems zu einem Frequenzan-

stieg und kann darüberhinaus tachykarde Rhythmusstörungen induzieren (100,105). Stimulation der histaminergen H_1 -Rezeptoren kann zu bradykarden Rhythmusstörungen, insbesondere atrio-ventrikulären Überleitungsstörungen führen (100). Die Rezeptorvermittelten Histamineffekte auf die Herzkranzarterien sind derzeit noch nicht eindeutig geklärt. Neuere Forschungsergebnisse zufolge existieren in den glatten Muskelzellen der Koronararterien der meisten Säugetierspezies zwei histaminerge Rezeptortypen: H_2 -Rezeptoren bewirken eine koronare Dilatation, während H_1 -Rezeptoren eine koronare Konstriktion zu vermitteln scheinen. Histamin mit Wirkung sowohl auf H_1 - als auch auf die H_2 -Rezeptoren, kann somit, je nach Überwiegen eines der beiden Rezeptortypen, eine koronare Konstriktion oder auch eine koronare Dilatation bewirken (70).

Da insbesondere während einer anaphylaktischen Reaktion der Histaminplasmaspiegel erheblich ansteigen kann, könnte somit dem endogenen Histamin eine große pathophysiologische Bedeutung von klinischer Relevanz zukommen.

Neuerdings scheint es als erwiesen, daß es sich bei der Allergie um ein multifaktorielles Geschehen handelt: Neben dem biogenen Amin Histamin werden auch weitere biologisch aktive Substanzen freigesetzt bzw. gebildet. Bereits 1953 berichtete Brocklehurst, daß durch Immunüberreaktion eine "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A) freigesetzt wird, die später als ein Gemisch der Leukotriene C_4 , D_4 und E_4 (Stoffwechselprodukte der Arachidon-

säure) identifiziert wurden (24). Leukotrienrezeptorantagonisten (FPL) konnten geklärt werden, welche Wirkung exogenes SRS-A auf das kardiovaskuläre System hat. Zum einen scheinen Leukotriene eine Koronarkonstriktion zu bewirken. Andererseits wurde darüberhinaus auch ein direkter negativ-inotroper Effekt der Leukotriene nachgewiesen (99).

In der zweiten Versuchsreihe sollte durch Verwendung selektiver Rezeptorantagonisten geklärt werden, welche pathophysiologische Bedeutung den anaphylaktischen Mediatoren Histamin und SRS-A während systemischer Immunüberreaktion zukommt.

In zahlreichen Studien wurde die Rolle kardialer H_2 -Rezeptoren während der anaphylaktischen Reaktion untersucht. Sofern gilt es zwischenzeitlich als gesichert, daß die Stimulation der kardialen H_2 -Rezeptoren initial zu einem Anstieg der Herzfrequenz und vor allem zu einer Erhöhung der Myokardkontraktilität führt (105). In der vorliegenden Dissertation wurde daher auf die Verwendung selektiver H_2 -Rezeptoren verzichtet.

Über die Rolle der kardialen H_1 -Rezeptoren liegen derzeit noch keine eindeutig gesicherten Erkenntnisse vor. Neben H_1 -Rezeptor-vermittelten Bronchokonstriktion dürfte sich auch die Stimulation kardialer H_1 -Rezeptoren nachteilig auswirken: Histamin könnte durch Stimulation der H_1 -Rezeptoren der Herzkranzgefäße eine hämodynamisch relevante Koronarkonstriktion verursachen. Ferner dürfte in in vitro-Untersuchungen zufolge eine Histaminfreisetzung H_1 -Rezeptor-vermittelt bradykarde Rhythmusstörungen,

insbesondere atrio-ventrikuläre Überleitungsstörungen verursachen (105).

In der vorliegenden Arbeit sollte auch geklärt werden, in welchem Ausmaß die Verabreichung eines SRS-A-Rezeptorantagonisten (FPL 55712 10mg/kgKG i.v.) und eines selektiven H_1 -Rezeptorantagonisten (Mepyramin 1mg/kgKG i.v.) systemische Immunüberreaktionen beeinflusst werden können.

Zusammenfassend konnte durch die Versuchsreihe II gezeigt werden, daß die systemische H_1 -Rezeptorblockade durch Mepyramin die kardiale anaphylaktische Schädigung deutlich abschwächt bzw. verzögert. So konnte bei den mit Mepyramin-vorbehandelten Tieren der Anstieg des enddiastolischen linksventrikulären Drucks verhindert werden. Auch kam es hier erst nach 10 Minuten zu einem deutlichen Abfall des Herzminutenvolumens. In dem Beobachtungsraum ferner ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz (AV-Blockierung) nicht dokumentiert werden. Auch traten in diesem Kollektiv myokardiale Ischämiereaktionen (ST-Hebungen) deutlich verzögert auf.

Die Leukotrienrezeptorblockade durch FPL 55712 konnte die kardiale Funktionsstörung nicht signifikant beeinflussen. Durch diesen Rezeptorantagonist ließen sich demnach keine nachteiligen Leukotrienwirkungen während systemischer Immunüberreaktion identifizieren.

Im weiteren Untersuchungen sollte geprüft werden, ob die beneficialen Effekte einer H_1 -Rezeptorblockade über primär kardiale oder respiratorische Wirkung (z.B. Verhinderung eines Bronchospasmus) zustande kommt.

3. SCHLUSSFOLGERUNG

Basierend auf den hier erzielten Ergebnissen kann das Herz als direktes Zielorgan der Anaphylaxie angesprochen werden.

Weiterhin kann behauptet werden, daß die Stimulation der H_1 -Rezeptoren während der Anaphylaxie eine große Rolle spielt. Entscheidend sind dabei die durch eine solche Erregung verursachten Überleitungsstörungen.

Die Leukotriene haben in der anaphylaktischen Antigen-Antikörper-Reaktion eine untergeordnete Bedeutung.

Auch eine H_1 -Blockade bewirkt nur eine deutliche Verringerung der während der Anaphylaxie ausgelösten Herz- Kreislaufstörungen.

Es gilt die Wirkungsweise der anderen Mediatoren abzuklären.

Insbesondere wäre die quantitative Bestimmung der während der Anaphylaxie freigesetzten Mediatoren wichtig, denn die während des anaphylaktischen Schocks ausgeschüttete Menge eines Mediators steht in direkter Beziehung mit seiner Wirkungsweise (148). Durch gezielte isolierte und kombinierte Blockade von Mediatoren in sensibilisierten Tieren und durch exogene Gabe der entsprechenden Mediatoren in nichtsensibilisierten Tiere könnte dann der Schlüsselmediator herausgefunden werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. In einer Studie von zwei Gruppen zu je 7 bzw. 10 mit Ov-albumin sensibilisierter Meerschweinchen wurden während des anaphylaktischen Schocks simultan Blutgase, Herzfrequenz, linksventrikulärer systolischer Druck, linksventrikulärer end-diastolischer Druck in vivo gemessen und das EKG registriert. Dabei wurde eine Gruppe mit Raumluft, die andere mit 100% O₂ beatmet.
2. Durch den Vergleich dieser respiratorischen und hämodynamischen Parameter konnte gezeigt werden, daß das Herz direktes Zielorgan der Anaphylaxie ist.
3. In einer weiteren Studie von 4 Gruppen zu je 6 bis 7 mit Ov-albumin sensibilisierter Meerschweinchen wurde der Einfluß einer Histamin (H₁)-Rezeptor und/oder Leukotrienblockade während des anaphylaktischen Schocks auf Herzfrequenz, linksventrikulären systolischen Druck, linksventrikulären end-diastolischen Druck, myokardiale Kontraktilität, systolischen und diastolischen Aortendruck, Herzminutenvolumen und EKG-Veränderungen in vivo untersucht.
4. Die H₁-Rezeptorblockade bewirkte eine Verminderung der Sterberate, eine Verbesserung in der Hämodynamik und eine Reduzierung der AV-Überleitungsstörungen.
Die Leukotrienblockade führte unwesentlich zu einer Verringerung der durch den anaphylaktischen Schock verursachten

Herz- und Kreislaufstörungen.

Die Kombination der Leukotrienblockade zur H_1 -Rezeptorblockade bedeutete keinen Vorteil.

5. In der vorliegenden Arbeit konnte aufgezeigt werden, daß die H_1 -Rezeptoren eine wichtige, die Leukotriene eine untergeordnete Rolle während der Anaphylaxie spielen.

SUMMARY

The influence of histamine (H_1)-receptor- and / or leukotriene-blockade on the cardiovascular and respiratory system during anaphylactic shock in sensitized guinea-pigs in vivo.

1. In a study of two groups with 7 or 10 Ovalbumin sensitized guinea-pigs, blood gas, heart rate, leftventricular pressure, leftenddiastolic pressure and the ECG were measured simultaneously in vivo during an anaphylactic shock. One group was respired by unconditioned air, the other group by 100 % oxygen.
2. By comparing these respiratory and hemodynamic parameters it was shown, that the heart is the target organ of anaphylaxis.
3. In another study of 4 groups with 6 or 7 Ovalbumin sensitized guinea-pigs the influence of histamine (H_1)-receptors- and leukotrienes-blockade was examined in vivo on the heart rate, the leftventricular pressure, the leftenddiastolic pressure, the myocardial contractility, the systemic systolic and diastolic pressure, the cardiac output and the ECG.
4. The inhibition of the histamine (H_1)-receptors lead to reduction in the mortality rate, an improvement in hemodynamics and decreased AV-conduction disturbances. The inhibition of the leukotrienes gently reduced the

damage in the cardiovascular system induced by an anaphylactic shock.

The combination of the blockade of the leukotrienes and the histamine (H_1)-receptors was not an advantage.

5. In the present work it was shown that the histamine (H_1)-receptors play an important role, while the leukotrienes play a less important one.

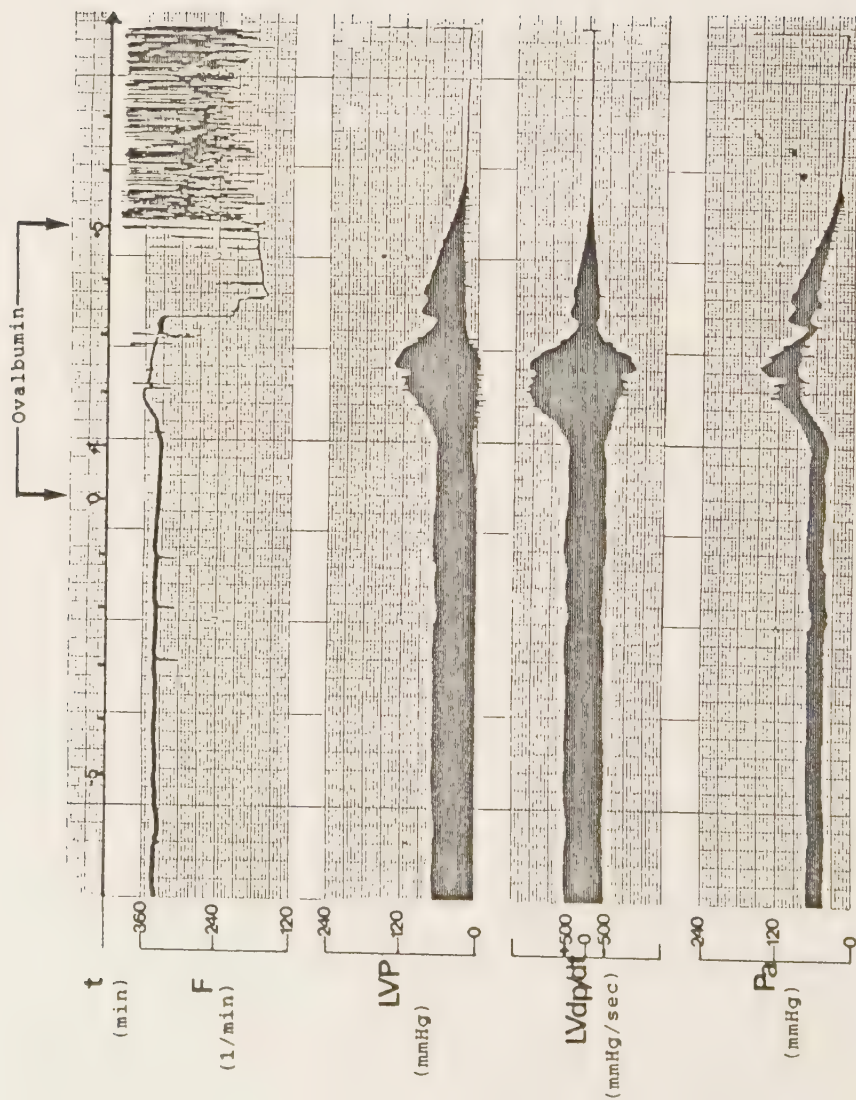


Abb. 8 Originalregistrierung aus der Gruppe Ov (Versuchsreihe II)

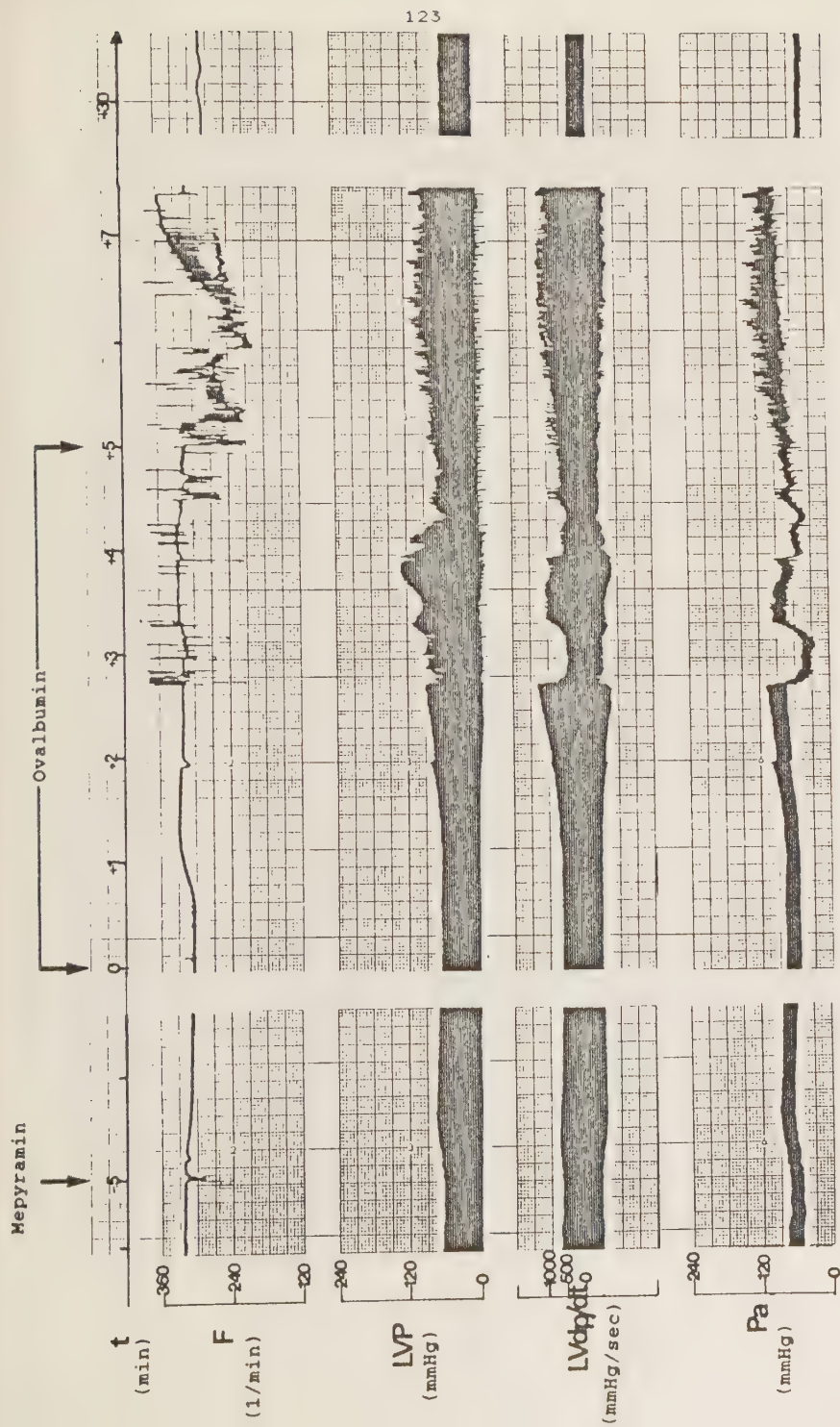


Abb. 9 Originalregistrierung aus der Gruppe OvM (Versuchsreihe II)

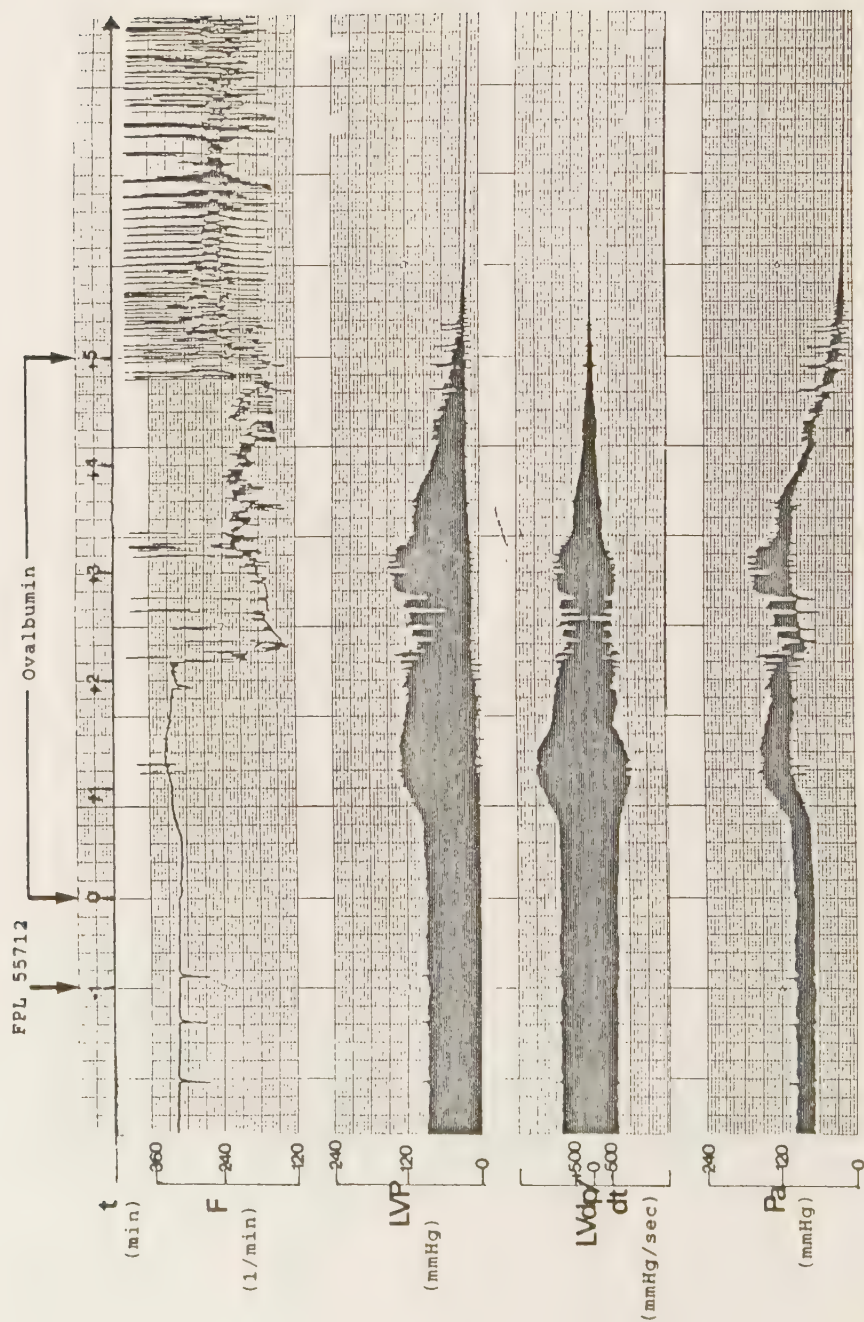


Abb. 10 Originalregistrierung aus der Gruppe OvF (Versuchsreihe II)

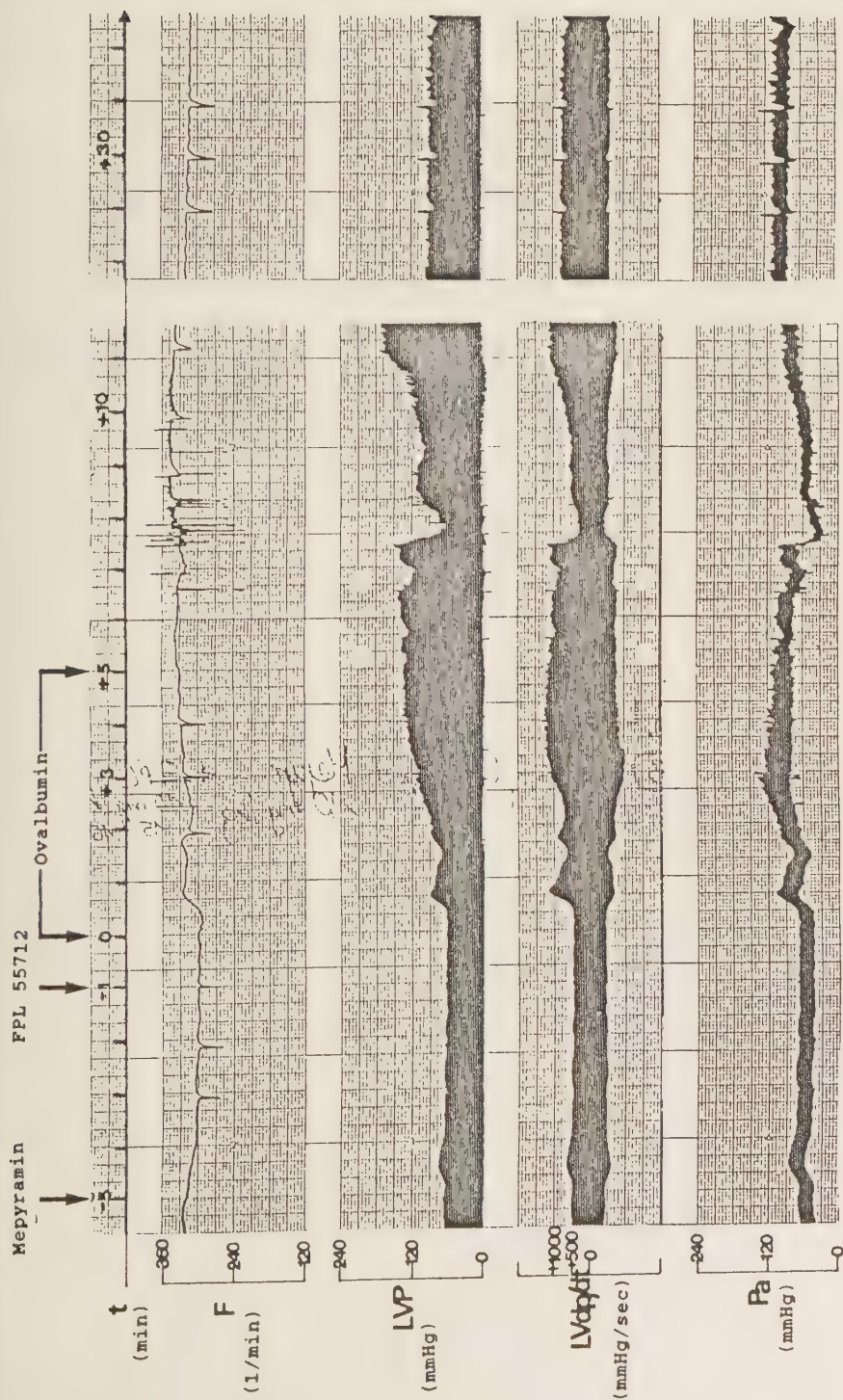
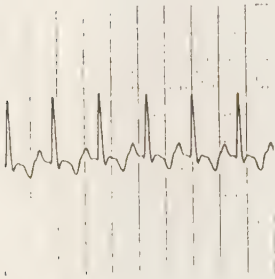


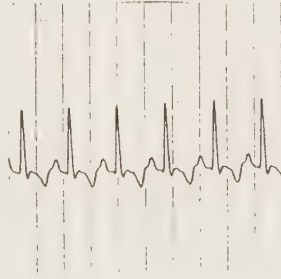
Abb. 11 Originalregistrierung aus der Gruppe OvMF (Versuchsreihe II)

Abb. 12 Originalregistrierung des EKGs, jeweils Ableitung II aus der Gruppe Ov (Versuchsreihe II)

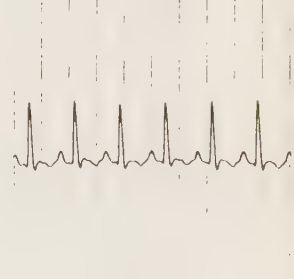
0 (min)



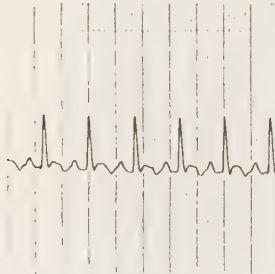
+1 (min)



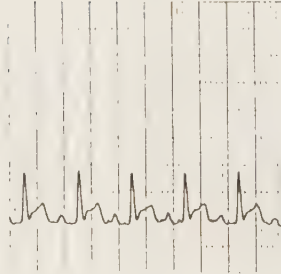
+1.5 (min)



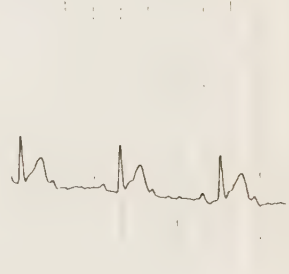
+2.5 (min)

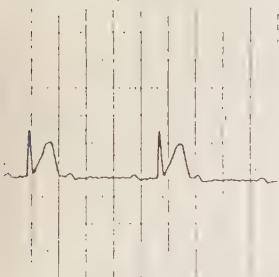
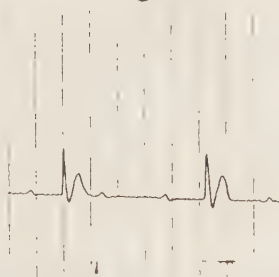
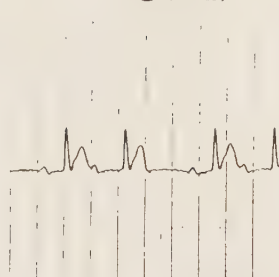
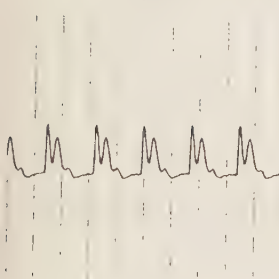
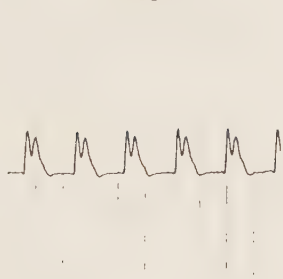
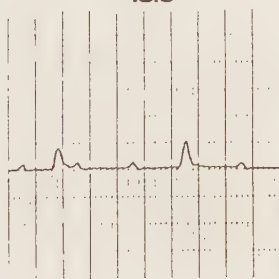


+3 (min)



+3.5 (min)



+4 (min)**+6 (min)****+8 (min)****+9 (min)****+10 (min)****+135 (min)**

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, G.K., L.M. Lichtenstein:

In vitro studies of antigen - induced bronchospasm: effect of antihistamine and SRS-A antagonist on response of sensitized guinea-pig and human airways to antigen.

J. Immunol. 122, 555 - 562 (1979)

2. Aehringhaus, U., B.A. Peskar, H.R. Wittenberg, R.H. Wölbing:

Effect of inhibition of synthesis and receptor antagonism of SRS-A in cardiac anaphylaxis.

Brit. J. Pharmacol. 80, 73 - 80 (1983)

3. Ahmed, T., D.W. Greenblatt, B. Birch, B. Marchetti, A. Warner:

Abnormal mucociliary transport in allergic patients with antigen - induced bronchospasm: role of SRS-A.

Am. Rev. Resp. Dis. 124, 110 - 114 (1981)

4. Andersson, P.:

Antigen - induced bronchial anaphylaxis in actively sensitized guinea-pigs.

Allergy 35, 65 - 71 (1980)

5. Ash, A.S.F., H.O. Schild:

Receptors mediating some actions of histamine.

Brit. J. Pharmacol. 27, 427 - 432 (1966)

6. Atkinson, G., M. Ennis, F.L. Pearce:
The effect of alkaline earth cations on the release of histamine from rat peritoneal mast cells treated compound 48/80 and peptide 401.
Brit. J. Pharmacol. 65, 395 - 402 (1979)
7. Atsushi, Y., K. Maeyama, T. Watanabe, H. Wada, Y. Kitamura:
Tissue distribution of histamine in a mutant mouse deficient in mast cells.
Biochem. Pharmacol. 31, 305 - 309 (1982)
8. Auer, J., P.A. Lewis:
Physiology of the immediate reaction of anaphylaxis in the guinea-pig.
J. Exp. Med. 12, 151 - 175 (1910)
9. Augstein, J., J.B. Farmer, T.B. Lee, B. Sheard, M.L. Tattersall:
Selective inhibition of slow reacting substance of anaphylaxis
Nature (New Biol.) 245, 215 - 216 (1973)
10. Austen, K.F.:
Histamine and other mediators of allergic reactions.
In: Samter M.: Immunological Disease
Ed. Little, Brown & Co., Boston 332 - 355 (1971)

11. Bach, M.K., J.R. Brashler, R.R. Gorman:
On the structure of slow reacting substance of anaphylaxis:
Evidence of biosynthesis from arachidonic acid.
Prostaglandins 14, 21 - 28 (1977)
12. Bader, H.:
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Edition Medizin Weinheim-Deerfield Beach-Florida-Basel
(1982)
13. Baumann, G., B. Permanetter, A. Wirtzfeld:
Possible value of H_2 -receptor agonists for treatment of
catecholamine - insensitive congestive heart failure.
Pharmac. Ther. 24, 165 - 177 (1984)
14. Beaven, M.A., A. Robinson-White, N. B. Roderick,
G.L. Kauffman:
The Demonstration of Histamine Release in Clinical
Conditions: A Review of Past and Present Assay Procedures.
Klin. Wschr. 60, 873 - 881 (1982)
15. Bernreiter, M.:
Electrocardiogram of a patient in anaphylactic shock
JAMA 170, 1628 - 1630 (1959)

16. Bertaccini, G., G. Coruzzi, T. Vitali:
Effect of histamine and related compounds on the papillary muscle of the guinea-pig.
Pharmacol. Res. Commun. 10, 747 - 757 (1978)
17. Black, J.W., W.A.M. Duncan, C.V. Durant, C.R. Ganellin, M.E. Parsons:
Definition and antagonism of histamine H₂-receptors.
Nature 236, 385 - 390 (1972)
18. Black, J.W., D.A.A. Owen, M.E. Parsons:
An analysis of the depressor responses of histamine in cat and dog: involvement of both H₁- and H₂-receptors.
Brit. J. Pharmacol. 54, 319 - 324 (1975)
19. Bogart, D.B., D.J. Stechschulte:
Release of platelet activating factor from human lung.
Clin. Res. 22, 652 (Abstr.) (1974)
20. Borgeat, P., B. Samuelsson:
Metabolism of arachidonic acid in polymorphonuclear leukocytes. Structural analysis of novel hydroxylated compounds.
J. bio. Chem. 254, 7865 - 7869 (1979)

21. Bovet, D., A.M. Staub:

Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique

C.R. Soc. Biol. 124, 547 - 549 (1937)

22. Brimblecombe, R.W., D.A.A. Owen, M.E. Parsons:

The cardiovascular effects of histamine in laboratory animals.

Agents Actions 4, 191 - 192 (1974)

23. Broadley, K.J.:

The role of H_1 - and H_2 -receptors in coronary vascular response to histamine of isolated perfused hearts of guinea-pigs and rabbits.

Brit. J. Pharmacol. 54, 511 - 521 (1975)

24. Brocklehurst, W.E.:

Occurrence of an unidentified substance during anaphylactic shock in guinea lung.

J. Physiol. 120, 16 - 17 (1953)

25. Brocklehurst, W.E., S.C. Lahiri:

The production of bradykinin in anaphylaxis.

J. Physiol. 160, 15 - 19 (1965)

26. Brocklehurst, W.E.:

The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock.

J. Physiol. 151, 416 - 435 (1960)

27. Brocklehurst, W.E.:

'Slow reacting substance and related compounds.'

Prog. Allergy 6, 539 - 558 (1962)

28. Burke, J.A., R. Levi:

Slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A): Direct and indirect effects.

Fed. Proc. 38, 389 (1980)

29. Burke, J.A., R. Levi, E.J. Corey:

Cardiovascular effects of pure synthetic leucotrienes C and D.

Fed. Proc. 40, 1015 (1981)

30. Burke, J.A., R. Levi, Z.-G. Guo, E.J. Corey:

Leucotrienes C₄, D₄ and E₄: Effects on human and guinea-pig cardiac preparations in vitro.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 221, 235 - 241 (1981)

31. Burn, J.H., H.H. Dale:

The vasodilator action of histamine and its physiological significance.

J. Physiol. 61, 185 - 214 (1926)

32. Capurro, N., R. Levi:

Anaphylaxis in the guinea-pig isolated heart: selective inhibition by burimamide of the positive inotropic and chronotropic effects of released histamine.

Brit. J. Pharmacol. 48, 620 - 628 (1973)

33. Capurro, N., R. Levi:

The heart as a target organ in systemic allergic reactions. Comparison of cardiac anaphylaxis in vivo and in vitro.

Circ. Res. 36, 520 - 528 (1975)

34. Chien, S., L. Krakoff:

Haemodynamics of dogs in histamine shock with special reference to splanchnic blood volume and flow.

Circ. Res. 12, 29 - 39 (1963)

35. Cochrane, C.G., S.D. Revak, B.S. Aikin, K.D. Wuepper:

The structural characteristics and activation of Hageman factor. In: I.H. Lepow, P.A. Ward: Inflammation: Mechanisms and Control.

Edition Academic Press, New York 119 - 125 (1972)

36. Code, C.F.:

The source in blood of the histamine-like constituent.

J. Physiol. 90, 349 - 354 (1937)

37. Corey, E.J.:

Stereospecific total synthesis of a slow reacting substance of anaphylaxis, leucotrien C₁.

J. Am. chem. Soc. 108, 1436 - 1439 (1980)

38. Crip, L.H.:

Electrocardiographic studies of the effect of anaphylaxis on the cardiac mechanism.

Arch. Intern. Med. 48, 1098 - 1108 (1931)

39. Dale, H.H., P.P. Laidlow:

The physiological action of β -imidazolylethylamine.

J. Physiol. 41, 318 - 322 (1910)

40. Dale, H.H.:

The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea-pig.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 4, 167 - 173 (1913)

41. Dale, H.H.:

The biological significance of anaphylaxis.

Proc. R. Soc. Lond. (Biol.) 91, 126 (1920)

42. Davies G.E., T.P. Johnston:

Quantitative studies on anaphylaxis in guinea - pigs passively sensitized with homologous antibody.

Int. Arch. Allergy, Appl. Immunol. 45, 467 - 478 (1971)

43. Deyrup, I.J., W.S. Root:

The effect of subcutaneous histamine injections on the cardiac output of unanaesthetised dog.

Am. J. Physiol. 148, 134 - 138 (1947)

44. Diamant, B., P.G. Krüger, B. Uvnäs:

Local degranulation of individual rat peritoneal mast cell induced by compound 48/80.

Acta Physiol. Scand. 79, 1 - 6 (1970)

45. Dinaz, M., P.J. Piper:

Interaction between the release of SRS-A and of prostaglandins.

Natl. Acad. Sci. USA 73, 1974 - 1978 (1976)

46. Doenike, A.:

H₁- und H₂- Rezeptoren-wirksame Agonisten und Antagonisten.
Jahrestagung in Würzburg DGAI, Springer Verlag, Berlin -
Heidelberg - New York 1980

47. Doenike, A., W. Lorenz:

Histaminfrisetzung durch Arzneimittel - Allgemeiner Überblick.
V. Sertürner Workshop, Anaesthesist 32, 39 - 50 (1983)

48. Dragstedt, C.A., E. Gebauer-Fuelnegg:
Studies in anaphylaxis: 1. The appearance of physiologically active substances during anaphylactic shock.
Am. J. Physiol. 102, 512 - 519 (1932)
49. Drazen, J.M., K.F. Austen:
Effects of intravenous administration of slow reacting substance of anaphylaxis, histamine, bradykinin and prostaglandin $\text{PGF}_{2\alpha}$ on pulmonary mechanics in the guinea pig.
J. Clin. Invest. 53, 1679 - 1685 (1974)
50. Drazen, M.J., K.F. Austen, R.A. Lewis, D.A. Clark, G. Goto, A. Marfat, E.J. Corey:
Comparative airway and vascular activities of leucotrienes C_4 and D in vivo and in vitro.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 4354 - 4358 (1980)
51. Eiser, N.M., J. Mills, P.D. Snashall, A. Gue:
The role of histamine receptors in asthma.
Clin. Sci. 60, 363 - 365 (1981)
52. Ercan, Z.S., T.A. Hokesoy, R.K. Turker:
A study of the histamine H_2 -receptors in heart muscle and coronary vessels.
Eur. J. Pharmacol. 27, 259 - 262 (1974)

53. Feigen, G.A., D.J. Prager:
Experimental cardiac anaphylaxis.
Am. J. Cardiol. 24, 474 - 491 (1969)
54. Flacke, W., D. Atanackovic, R.A. Gillis:
The actions of histamine on the mammalian heart.
J. Pharmacol. Ther. 155, 271 - 278 (1967)
55. Flexner, S.:
The pathologic changes caused by certain so called
toxalbumins.
Med. News 65, 116 - 119 (1894)
56. Flynn, S., R.W. Gristwood, D.A.A. Owen:
Differentiation of the roles of histamine H_1 - and H_2 -
receptors in the mediation of the effects of histamine in
the isolated working heart of the guinea-pig.
Brit. J. Pharmacol. 65, 127 - 137 (1979)
57. Flynn, S., D.A.A. Owen:
Histamine receptors in peripheral vascular beds in cat.
Brit. J. Pharmacol. 55, 181 - 188 (1975)
58. Flynn, S., D.A.A. Owen:
The effects of histamine on skeletal muscle vasculature in
cats.
J. Physiol. 265, 795 - 807 (1977)

59. Folco, G.C., G. Hansson, E. Granström:
Leucotrien C₄ stimulates TXA₂ formation in isolated sensitized guinea-pig lungs.
Biochem. Pharmacol. 30, 2491 - 2493 (1981)
60. Folkow, B., K. Haeger, G. Kahlson:
Observations on reactive hyperaemia as related to histamine, on drugs antagonising vasodilatation induced by histamine and on vasodilator properties of ATP.
Acta Physiol. Scand. 15, 264 - 278 (1948)
61. Forth, W., D. Henschler, W. Rummel:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut, Mannheim - Wien - Zürich (1987)
62. Fox, J., B. Cohen, F. Leow:
Laboratory animal medicine. In: Laboratory Animal Medicine Series.
Edition Academic Press , New York 153 - 156 (1984)
63. Freund, J., K. McDermott:
Sensitization to horse serum by means of adjuvants.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 49, 548 - 556 (1942)
64. Friedberger, E.:
Weitere Untersuchungen über Eiweißanaphylaxie. IV Mitteilung.
Z. Immunitätsforsch. 4, 636 - 689 (1910)

65. Friedberger, E.:

Die Anaphylaxie.

Fortschr. dtsch. Klin. 2, 620 - 624 (1911)

66. Fügner, A.:

Pharmacological aspects of immediate hypersensitivity reactions in vivo.

In: J.P. Devlin, Pulmonary and antiallergic drugs

Edition John Wiley & Sons, Inc., New York 123 - 150 (1985)

67. Germuth, F.G., G.E. McKinnon:

Studies on the biological properties of antigen-antibody complexes. I. Anaphylactic shock induced by soluble antigen-antibody complexes in unsensitized normal guinea-pigs.

Bull. Johns Hopkins Hosp. 101, 13 - 16 (1957)

68. Gietz, H.:

Plasma- und Bluthistamin bei verschiedenen Schockformen des Meerschweinchens.

Int. Arch. Allergy 25, 26 - 30 (1964)

69. Giotto, A., A. Guidotti, P.F. Mannaioni, L. Zilletti:

The influences of adrenotropic drugs and noradrenaline on the histamine release in cardiac anaphylaxis in vitro.

J. Physiol. 184, 924 - 941 (1966)

70. Ginsburg, R., M.R. Bristow, E.B. Stinson, D.C. Harrison:
Histamine receptors in the human heart.
Life Sci. 26, 2245 - 2249 (1980)
71. Goth, A.:
Histamine release by drugs and chemicals.
Int. Enzycl. Pharm. Sect. 74, 25 - 43 (1973)
72. Graham, H.T., O.H. Lowry, F. Wheelright, M.A. Lenz
H.H. Parish:
Distribution of histamine among leukocytes and platelets.
Blood 10, 467 - 481 (1955)
73. Gristwood, R.W., J.C.R. Lincoln, D.A.A. Owen:
Effects of histamine on human isolated heart muscle:
comparison with effects of noradrenaline.
J. Pharmacol. 32, 145 - 146 (1980)
74. Gristwood, R.W., D.A.A. Owen, L. Eckel:
Response of human ventricular heart muscle to histamine.
J. Pharmacol. 33, 246 - 247 (1981)
75. Guo, Z.-G., R. Levi, L.M. Graver, D.A. Robertson, W.A. Gay:
Inotropic effects of histamine in human myocardium.
Differentiation between positive and negative components.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 6, 1210 - 1215 (1984)

76. Hahn, F., A. Oberndorf:

Antihistaminika und anaphylaktoide Reaktionen.

Z. Immunitätsforsch. 107, 528 - 534 (1950)

77. Harvey, C.A., D.A.A. Owen:

Time-course of depressor responses to histamine.

Brit. J. Pharmacol. 68, 187 - 193 (1980)

78. Helmus, S.:

Charakterisierung der Anaphylaxie beim Meerschweinchen in vivo.

Med. Dissertation, München, in Vorbereitung

79. Herbert, W.J.:

The mode of action of mineral-oil emulsion adjuvants on antibody production in mice.

Immunology 14, 301 - 306 (1968)

80. Herbert, W.J.:

Mineral-oil adjuvants and the immunization of laboratory animals.

In: Handbook of Experimental Immunology, ed. by D.M. Weir, Blackwell Scientific Publications, A.2.1.-A.2.14 (1978)

81. Herbert, W.J., S. Selwyn, J.R. Philp:
Field trials of adjuvant and saline influenza vaccines.
Br. J. prev. soc. Med. 19, 97 - 100 (1965)
82. Hübner, R.:
Bluthistaminbestimmung im Verlauf von Kurzsnarkosen beim
Kanninchen.
Vet. med. Diss., München, 1985
83. Hugli, T.E., H.J. Müller-Eberhard:
Anaphylatoxins: C3a and C5a.
Adv. Immunol. 26, 1 - 53 (1978)
84. Ishizaka, T., R. DeBernando, H. Tomioka, L.M. Lichtenstein,
K. Ishizaka:
Identification of basophil granulocytes as a site of allergic
histamine release.
J. Immunol. 108, 1000 - 1003 (1972)
85. Ishizaka, T., R. Hirata, K. Ishizaka, J. Axelrod:
In: Biochemistry of Acute Allergic Reactions, 4th int.
Symp., ed. E.L. Becker, A.S. Simon, K.F. Austen, Liss,
New York, in press

86. Jakschik, B.A., A.JR. Kulczycki, H.H. MacDonald, C.W. Parker:
Release of slow reacting substance (SRS) from rat basophilic
leukemia (RBL-1) cells.
J. Immunol. 119, 618 - 622 (1977)
87. Jakschik, B.A., C.W. Parker:
Probable precursor role for arachidonic acid (AA) in slow
reacting substance (SRS) biosynthesis.
Clin. Res. 24, 575 (Abstr.) (1976)
88. Johnson, A.R., N.C. Moran:
Selective release of histamine from rat mast cells by
compound 48/80 and antigen.
Am. J. Physiol. 216, 453 - 457 (1969)
89. Johnston, B.M., D.A.A. Owen:
Tissue blood flow and distribution of cardiac output
in cats: Changes caused by intravenous infusions of
histamine and histamine receptor agonists.
Brit. J. Pharmacol. 60, 173 - 180 (1977)
90. Kahlson, G., E. Rosengren, D.Svahn, R. Thunberg:
New approaches to the physiology of histamine.
J. Physiol. 167, 45 - 51 (1963)

91. Kaliner, M., S.I. Wasserman, K.F. Austen:

Immunologic release of chemical mediators from human nasal polyps.

N. Engl. J. Med. 289, 277 - 282 (1973)

92. Kammler, E.:

Wirkung von Histamin auf die Atmung und den kleinen Kreislauf.

Anaeth. Wiederbel. 74, 207 - 217 (1973)

93. Kay, A.B., K.F. Austen:

The IGE- mediated release of an eosinophil leucocyte chemotatic factor from human lung.

J. Immunol. 107, 899 - 903 (1971)

94. Kazimierczak, W., B. Diamant:

Mechanism of histamine release in anaphylactic and anaphylactoid reactions.

Prog. Allergy 24, 295 - 365 (1978)

95. Kellaway, C.H., E.R. Trethewie:

The liberation of a slow- reacting smooth muscle- stimulating substance in anaphylaxis.

Q. J. Exp. Physiol. 30, 121 - 145 (1940)

96. Kelly, J.F., R. Patterson:
Course, Mechanisms and Treatment
JAMA 227, 1431 - 1436 (1974)
97. Levi, R.:
Effects of exogenous and immunologically released histamine
on the isolated heart: a quantitative comparison.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 182, 227 - 238 (1972)
98. Levi, R., J.A. Burke:
Cardiac anaphylaxis: SRS-A potentiates and extends the
effects of released histamine.
Eur. J. Pharmacol. 62, 41 - 49 (1980)
99. Levi, R., J.A. Burke, E.J. Corey:
SRS-A, leukotrienes and immediate hypersensitivity reaction
of the heart.
In: Leukotrienes and other lipoxygenase products
Ed. by B. Samuelsson and R. Paoletti, Raven Press,
New York 215 - 222 (1982)
100. Levi, R., N. Capurro, C.-H. Lee:
Pharmacological characterisation of cardiac histamine
receptors: sensitivity to H_1 - and H_2 - receptor agonists
and antagonists.
Eur. J. Pharmacol. 30, 328 - 335 (1975)

101. Levi, R., C.R. Ganellin, G. Allan:
Selective impairment of atrio-ventricular conduction by
two histamine H_2 - receptor agonists.
Eur. J. Pharmacol. 34, 237 - 240 (1975)
102. Levi, R., M.D. Gershon:
Chemical sympathectomy and cardiac action of histamine.
Fed. Proc. 29, 612 - 616 (1970)
103. Levi, R., Y. Hattori. J.A. Burke, Z.-G. Guo, U. Hachfeld
del Balzo, W. Scott, C. Rouzer:
Leukotriene C_4 is released from the anaphylactic heart:
A case for its direct negative inotropic effect.
In: Prostaglandins, Leukotrienes and Lipoxins:
Biochemistry, Mechanisms of Action and Clinical Applications
Ed. by J.M. Bailey, Plenum Press, New York 275 - 288 (1985)
104. Levi, R., J.O. Kuye:
Pharmacological characterization of cardiac histamine
receptors: sensitivity to H_1 - receptors antagonists.
Eur. J. Pharmacol. 27, 330 - 338 (1974)
105. Levi, R., D.A.A. Owen, J. Trzeciakowski:
Actions of histamine on the heart and vasculature.
In: Pharmacology of histamine receptors. Ed. by C.R. Ganellin,
M.E. Parsons, Wright PGS, Bristol 236 - 293 (1982)

106. Levi, R., J.H. Zavecz, C.-H. Lee:

Histamine-drug-disease interactions and cardiac function

In: Histamine receptors.

Ed. by T.O. Yellin, Spectrum Press, New York 99 - 113 (1979)

107. Lewis, R.A., K.F. Austen:

Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell- dependent compounds.

Nature 293, 103 - 108 (1981)

108. Lewis, R.A., K.F. Austen, J.M. Drazen, D.A. Clark, A. Marfat, E.J. Corey:

The reacting substances of anaphylaxis: Identification of leukotrienes C and D from human and animal sources.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 3310 - 3314 (1980)

109. Lewis, R.A., J.M. Drazen, K.F. Austen, D.A. Clark, E.J. Corey:

Identification of the C (6)-S-conjugate of leukotriene A with cysteine as a naturally occurring slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A).

Biochem. Biophys. Res. Commun. 96, 271 - 277 (1980)

110. Lewis, R.A., J.M. Drazan, E.J. Corey, K.F. Austen:
Contractile activities of structural analogs of leukotrienes C and D.
In: SRS-A and the Leukotrienes.
Ed. P. Piper, London 101 - 117 (1981)
111. Lewis, R.A., S.I. Wassermann, E.J. Goetzl, K.F. Austen:
Formation of SRS-A in human and cells before release.
J. exp. Med. 140, 1133 - 1146 (1974)
112. Lewis, G.P., N.J.P. Winsey:
The action of pharmacologically active substances on the flow and composition of cat hindlimb lymph.
Brit. J. Pharmacol. 40, 446 - 460 (1970)
113. Liebig, R., W. Bernauer, B.A. Peskar:
Prostaglandin, slow reacting substance and histamine release from anaphylactic guinea-pig hearts, and its pharmacological modification.
Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 289, 65 - 76 (1975)
114. Lokhanhwala, M.F:
Pharmacological analysis of the tachycardia produced by histamine and specific H_1 - and H_2 - receptor agonists in anaesthetised dogs.
Eur. J. Pharmacol. 51, 351 - 359 (1978)

115. Lorenz, W., H. Barth, J. Kusche, H.-J. Reimann, A. Schmal, E. Matejka, Ch. Mathias, M. Hutzel, E. Werle:
Histamine in the pig: Determination, distribution, release and pharmacological actions.
Eur. J. Pharmacol. 14, 155 - 175 (1971)
116. Lorenz, W., A. Doenicke:
Biochemie und Pharmakologie der Histaminfreisetzung durch i.v. Narkosemittel und Muskelrelaxantien.
Anaest. Wiederbeleb. 74, 179 - 189 (1973)
117. Lorenz, W., G. Haubensack, M. Hutzel, E. Werle:
Histaminliberierung in Glandula submaxillaris und Pankreas durch Parasympathikomimetika, Peptidhormone, Histamin und Mepyramin.
Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 260, 416 - 421 (1968)
118. Lorenz, W., E. Matejka, A. Schmal, W. Seidel, H.-J. Reimann, R. Uhlig, G. Mann:
A phylogenetic study on the occurrence and distribution of histamine in the gastro-intestinal-tract and other tissues of man and various animals.
Comp. Gen. Pharmac. 4, 229 - 250 (1973)

119. Lorenz, W., K. Pflieger:
Stoffwechsel und physiologische Funktionen von Histamin
im Magen.
Klin. Wschr. 46, 57 - 72 (1968)
120. Lorenz, W., M. Thermann, M. Messmer, A. Schmal, P. Dormann,
J. Kusche, H. Barth, R. Tauber, M. Hutzler, G. Mann, R. Uhlig:
Evaluation of histamine elimination curves in plasma and
whole blood of several circulatory regions: A method for
studying kinetics of histamine release in the whole animal.
Agents Actions 4, 336 - 356 (1974)
121. Studies on inflammation I. The effect of histamine and
serotonin on vascular permeability: an electron microscopy
study.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 11, 571 - 605 (1961)
122. Mannaioni, P.F.:
Interaction between histamine and dichloroisoproterenol,
hexamethonium, pempidine and diphenhydramine in normal
and reserpine-treated preparations.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 15, 500 - 505 (1960)
123. Melli, G., G. Folli, D. Mazzei, E. Vitolo, A. Sacchi:
Shock organ and shock tissue in various animal species.
Acta Allergol. (Kbh) 18, 188 - 210 (1963)

124. Moroni, F., F. Ledda, R. Fantozzi:

Effects of histamine and noradrenaline on contractile force of guinea-pig ventricle stripes: antagonisms by burimamide and metiamide.

Agents Actions 4, 314 - 319 (1974)

125. Morris, H.R., G.W. Taylor, P.J. Piper, P. Sirois, J.R.

Tippins:

Slow-reacting substance of anaphylaxis: purification and characterisation.

FEBS Lett. 87, 203 - 206 (1978)

126. Morris, H.R., G.W. Taylor, P.J. Piper, J.R. Tippins:

Structure of slow-reacting substance of anaphylaxis from guinea-pig lung.

Nature 285, 104 - 105 (1980)

127. Morrison, D.C., J.F. Roser, C.G. Cochrane, R.M. Henson:

Two distinct mechanisms for the initiation of mast cell degranulation.

Int. Arch. Allergy Appl. Immun. 49, 172 - 178 (1975)

128. Moto, I.:

Mast cell damage by anaphylaxis, peptone shock and compound 48/80.

Thesis University of S. Paulo, Brazil (1953)

129. Murphy, R.C., S. Hamarström, B. Samuelsson:
Leucotriene C: A slow reacting substance from murine mastocytoma cells.
Proc. natl. Acad. Sci. USA 76, 4275 - 4279 (1979)
130. Naresh, C.:
FPL 55712 - An antagonist of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A).
Agents Actions 9, 2 - 8 (1979)
131. Novy, F.G., P.H. DeKruif:
Specific anaphylactic shock
J. Infect. Dis. 20, 776 - 780 (1917)
132. Oberhuber, B.:
Die Narkose beim Meerschweinchen mit Carfentanyl und Etomidate.
Vet. med. Diss., München (1981)
133. Orange, R.P.:
Dissociation of the immunologic release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung using cytochalasins A and B-1.
J. Immunol. 114, 182 - 186 (1975)

134. Orange, R.P., W.G. Austen, K. F. Austen:
Immunological release of histamine and slow reacting
substance of anaphylaxis from human lung.I.Modulation
by agents influencing cellular levels of cAMP.
J. Exp. Med. 134, 136 (1971)
135. Orange, R.P., R.C. Murphy, K.F. Austen:
Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis
(SRS-A) by arylsulfatase.
J. Immunol. 113, 316 - 322 (1974)
136. Orange, R.P., R.P. Murphy, M.L. Karnovsky, K.F. Austen:
The physicochemical characteristics and purification
of slow-reacting substance of anaphylaxis.
J. Immunol. 110, 760 - 770 (1973)
137. Orning, L., S. Hammarström, B. Samuelsson:
Leucotrien D: A slow reacting substance from rat basophilic
leukemia cells.
Proc. natl. Acad. Sci. USA 77, 2014 - 2017 (1980)
138. Ovary, Z., B. Benacerraf, K.J. Block:
Properties of guinea-pig 7S antibodies II.Identification
of antibodies involved in passive cutaneous and systemic
anaphylaxis.
J. Exp. Med. 117, 951 - 964 (1963)

139. Papp, J.G., B.A. Resch:

Histaminergic mechanisms in the developing human heart.
Agents Actions 5, 463 - 467 (1975)

140. Parish, W.E.:

Homologous serum passive cutaneous anaphylaxis in guinea-pigs mediated by two γ_1 or γ_2 - type heat-stable globulins and a non γ_1 heat-labile reagin.

J. Immunol. 105, 1296 - 1298 (1970)

141. Parratt, J.R.:

The effects of histamine on the myocardial circulation.
Eur. J. Pharmacol. 6, 203 - 206 (1969)

142. Parsons, M.E., D.A.A. Owen, C.R. Ganellin:

Dimaprit - a highly specific H_2 -receptor antagonist.
Agents Actions 7, 31 - 37 (1977)

143. Patkar, M.E., B. Diamant:

Mechanism of histamine release from rat peritoneal mast cells.

Klin. Wschr. 60, 948 - 953 (1982)

144. Pavek, K., A. Wegman, L. Nordström, D. Schwander:
Cardiovascular and respiratory mechanism in anaphylactic
and anaphylactoid reactions.
Klin. Wschr. 60, 941 - 947 (1982)
145. Pearce, F.L.:
Functional heterogeneity of mast cells from different
species and tissues.
Klin. Wschr. 60, 954 - 957 (1982)
146. Portier, M.M., C. Richet:
De l'action anaphylactique des certains venins.
C.R. Soc. Biol. (Lond) 54, 170 - 174 (1902)
147. Raab, W.:
Pathomechanismen der unerwünschten Reaktionen bei
Gabe von Plasmaersatzmitteln. In: Ahnefeld, Bergman,
Burri, Dick, Halmagyi und Rügheimer. Klin. Anaesthesiol.
Intensivther. Indikation, Wirkung und Nebenwirkung.
Springer Verlag Berlin (1975)
148. Raschke, P.:
Zu den Kardiovaskulären Wirkungen von Platelet-Activating
Factor (PAF) beim Meerschweinchen.
-Antagonisierung von PAF durch ein Triazolodiazepin
(WEB 2086)-
Vet. med. Diss., München, in Vorbereitung

149. Raudonat, H.W.:

Die Isolierung von Histamin aus biologischem Material.
Handbook Exp. Pharmacol. 18, 44 - 59 (1966)

150. Reinhardt, D., U. Bochar:

H₁-receptor antagonists: comperative pharmacology and
clinical use.
Klin. Wschr. 60, 983 - 990 (1982)

151. Reinhardt, D., U. Schmidt, O.-E. Brodde:

H₁- and H₂-receptor - mediated responses to histamine on
contractility and cAMP of atrial and papillary muscles
from guinea-pig hearts.
Agents Actions 7, 1 - 12 (1977)

152. Reinhardt, D., J. Wagner, H.J. Schuhmann:

Differentiation of H₁- and H₂-receptors mediating positive
chrono- and inotropic responses to histamine on atrial
preparations of guinea-pig.
Agents Actions 4, 217 - 221 (1974)

153. Reinhardt, D., H.M. Wiemann, H.J. Schuhmann:

Effects of the H₁-antagonist promethazine and the H₂-
antagonist burimamide on chronotropic, inotropic and
coronary vascular responses to histamine in isolated
perfused guinea-pig hearts.
Agents Actions 6, 683 - 689 (1976)

154. Reimann, H.-J.:

Histaminfreisetzung durch Kontrastmittel.

V. Sertürner Workshop

Anaesthesist 32, 39 - 50 (1983)

155. Richet, C.:

L'anaphylaxie

Felix Alcan, Paris (1930)

156. Riley, J.F., G.B. West:

Histamine in tissue mast cells.

J. Physiol. 117, 72 - 76 (1952)

157. Ritchie, D.M., J.N. Siercho, R.J. Capetola, M.E. Rosenthale:

SRS-A-mediated bronchospasm by pharmacologic modification
of lung anaphylaxis in vivo.

Agents Actions 11, 4 -10 (1981)

158. Rolle, M., A. Mayr:

Mikrobiologie, Infektions.- und Seuchenlehre

Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1986

159. Rouzer, C.A., W.A. Scott, Z.A. Cohn, P. Blackburn,
J.M. Manning:
Mouse peritoneal macrophages release leucotriene C in
response to a phagocytic stimulus.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 4928 - 4932 (1980)
160. Samuelsson, B., S. Hammarström:
Nomenclature for leucotrienes.
Prostaglandins 19, 645 - 648 (1980)
161. Schild, H.O., D.F. Hawkins, J.L. Mongar, H. Herxheimer:
Reactions of isolated human asthmatic lung and bronchial
tissue to specific antigen.
Lancet 2, 376 - 382 (1951)
162. Schulz, W.H.:
Physiological studies in anaphylaxis. II. The reaction of
smooth muscle from guinea pig rendered tolerant to large
doses of serum.
J. Pharmacol. exp. Ther. 2, 221 - 226 (1910)
163. Schulz, W.H., H.E. Jordan:
Physiological studies in anaphylaxis III. A microscopic
study of the anaphylactic lung of the guinea-pig and
mouse.
J. Pharmacol. exp. Ther. 2, 375 - 380 (1911)

164. Senges, J., U. Randolph, H. Katus:
Ventricular arrhythmias in cardiac anaphylaxis.
Arch. Pharmacol. 300, 115 - 121 (1977)
165. Sheard, P., T.B. Lee, M.L. Tattersall:
Further studies on SRS-A antagonist FPL 55712.
Monogr. Allergy 12, 245 - 249 (1977)
166. Smith, T.:
Degree of susceptibility to diphtheria toxin among
guinea pigs. Transmisson from parents to offspring.
J. M. Res. 13, 341 - 345 (1904-1905)
167. Stanworth, D.R.:
The role of the antibody in immunological cell
triggering processes.
Haematologia 8, 299 - 301 (1974)
168. Staub, A.M.:
Recherches sur quelques bases synthetiques antagonistes
de l'histamine.
Ann. Inst. Pasteur 63, 400 - 436 (1939)

169. Steinberg, M.I., D.R. Holland:

Separate receptors mediating the positive inotropic and chronotropic effect of histamine in guinea-pig atria.

Eur. J. Pharmacol. 34, 95 - 104 (1975)

170. Strandberg, K., B. Uvnäs:

Purification and properties of the slow-reacting substance formed in cat paw perfused with compound 48/80.

Acta physiol. scand. 82, 358 - 374 (1971)

171. Szbadi, E.:

A model of two functionnally antagonistic receptor populations activated by the same agonist.

J. Theor. Biol. 69, 101 - 112 (1977)

172. Talmage, D.W., F.J. Dixon:

The influence of adjuvants on the elimination of soluble protein antigens and the associated antibody responses.

J. Infect. Dis. 93, 176 - 180 (1953)

173. Tauber, A.I., M. Kaliner, D.J. Stechschulte, K.F. Austen:

Immunological release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung.V.Effects of prostaglandins on release of histamine.

J. Immunol. 111, 27 (1973)

174. Tethewie, E.R.:

Age and lung histamine.

J. Immunol. 56, 211 - 216 (1947)

175. Thermann, M., W. Lorenz, A. Schmal, F. Schingale,

P. Dormann, H. Hamelmann:

Alterations in the Circulatory System of Anaesthetized Dogs Following Administration of Histamine and Histamine H_1 - and H_2 -Receptor Antagonists in Relation to Plasma Histamine Levels.

Agents Actions 5, 450 - 454 (1975)

176. Trendelenburg, U.:

The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria.

J. Pharmacol. exp. Ther. 130, 450 - 460 (1960)

177. Trzeciakowski, J., R. Levi:

Analysis of receptors mediating histamine-induced decrease of ventricular fibrillation threshold in guinea-pig heart.

Fed. Proc. 40, 692 (1981)

178. Tucker, A., E.K. Weir, J.T. Reeves:
Histamine H₁- and H₂-receptors in pulmonary and
systemic vasculature of the dog.
Am. J. Physiol. 229, 1008 - 1013 (1975)
179. Uvnäs, B., P. Rölich, P. Anderson:
Electromicroscope observations on compound 48/80 in-
duced degranulation in rat mast cells.
J. Cell-Biology 51, 465 - 468 (1971)
180. Verma, S.C., J.H. McNeill:
Cardiac histamine receptors: Differences between left and
right ventricle.
J.Pharmacol. exp. Ther. 200, 352 - 362 (1977)
181. VonEuler, U.S.:
Relationship between histamine and the autonomic nervous
system.In: Rocha e Silve M. (ed.).
Handbook of Exp. Pharmacol. Vol. 18 Seite 318 - 333
Springer Verlag Berlin (1966)
182. Watanabe, N., Z. Ovary:
Antigen and antibody detection by in vivo methods;
a reevaluation of passive cutaneous anaphylactic
reactions.
J. Immunol. Methods 14, 381 - 390 (1977)

183. Weeks, J.R.:

Prostaglandins

Ann. Rev. Pharmacol. 12, 317 - 319 (1972)

184. Werle, E., H. Zeisberger:

Ober das Histamin der Magenschleimhaut.

Klin. Wschr. 30, 45 - 46 (1952)

185. Wickert, P.:

Histamineffekte auf Bronchialsystem und pulmonale
Zirkulation.

V. Sertürner Workshop, Anaesthesist 32, 43 - 48 (1983)

186. White, R.G., G.C. Jenkins, P.C. Wilkinson:

The production of skin sensitizing antibody in the
guinea-pig.

Int. Arch. Allergy 22, 156 - 160 (1963)

187. Wolff, A.A., R. Levi:

Histamine and cardiac arrhythmias

Cir. Res. 58, 1 - 16 (1986)

188. Zavec, J.H., R. Levi:

Separation of primary and secondary cardiovascular events
in systemic anaphylaxis.

Cir. Res. 40, 15 - 19 (1977)

189. Zavec, J.H., R. Levi:

Histamine-induced negative inotropism: Mediation by
 H_1 -receptors.

J. Pharmacol. exp. Ther. 206, 274 - 280 (1978)

DANKSAGUNG:

Meiner Freundin Frau Petra Raschke danke ich besonders herzlich für die fachlichen Ideen und die menschliche Bereicherung.

Herrn Priv.- Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt danke ich für seine uneigennützige Hilfe und seinen persönlichen Einsatz, ohne dem die Doktorarbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Dr. med. habil. G. Baumann und Herrn Dr. med. S. Felix danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und die Zuverfügungstellung der Geräte.

Herrn Prof. Dr. med. vet. U. Lösch, Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München, danke ich für die freundliche Übernahme der Doktorarbeit und die ermutigende Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. L. Weiß danke ich für die Ratschläge bei der Sensibilisierung der Meerschweinchen.

Frau Dipl. Math. R. Busch danke ich für die statistische Beratung

Herrn Prof. Dr. med vet. M. Berchtold, Firma Selectavet, und Herrn P. Sheard, MD, Fisons, danke ich für die Zuverfügungstellung von Mepyramin bzw. FPL 55712.

Frau C. Lipp danke ich für die Anteilnahme an der Arbeit, sowie allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie für das freundliche Entgegenkommen.

Dem Personal im Tierbereich der Experimentellen Chirurgie und Mikrobiologie und Hygiene danke ich für die sorgfältige Betreuung der Tiere.

Herrn W. Lauter danke ich besonders für seine unermüdliche Unterstützung am Computer.

Meinem Vater danke ich für seine Mühe bei der gründlichen sprachlichen Korrektur.

LEBENS LAUF:

Jordan Petra	geboren am 18.8.59 in Neunburg vorm Wald
Eltern:	Edmund Jordan, prakt. Tierarzt Rita Jordan, geb. Klonner, Hausfrau
1966 - 1970	Knabenvolksschule Neunburg vorm Wald
1970 - 1979	Ortenburg - Gymnasium Oberviechtach
27. Juni 79	Abitur
1980 - 1986	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians Universität München
Januar 1986	Staatsexamen
seit Febr. 86	ständige freie Mitarbeiterin als wissenschaftliche Hilfskraft an der Landesanstalt für Wasserforschung, Versuchsanlage Wielenbach
17. 3. 1986	Approbation
seit März 86	Beginn der vorliegenden Dissertation im kardiologischen Forschungslabor Dr. Baumann, Klinikum Rechts der Isar
2. April 1986	Niederlassung als prakt. Tierärztin in Neunburg vorm Wald

